



Cartographie moléculaire et imagerie fonctionnelle des cancers de prostate localisés

Raphaele Renard-Penna

► To cite this version:

Raphaele Renard-Penna. Cartographie moléculaire et imagerie fonctionnelle des cancers de prostate localisés. Cancer. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2016. Français. <NNT : 2016PA066112>. <tel-01391475>

HAL Id: tel-01391475

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01391475>

Submitted on 3 Nov 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE
PARIS VI**

**Doctorat des Sciences de la Vie
Physiologie, physiopathologie et thérapeutique (ED 394)**

Préparée au laboratoire

GRC - UPMC n° 5 ONCOTYPE-URO

Analyse sémiotique des données moléculaires en Onco-Urologie

**CARTOGRAPHIE MOLECULAIRE ET IMAGERIE FONCTIONNELLE
DES CANCERS DE PROSTATE LOCALISES**

Présentée par

Raphaële Renard-Penna

**Thèse de Doctorat : Physiologie, physiopathologie et
thérapeutique**

Dirigée par le Pr Olivier Cussenot

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 8 juin 2016

Devant un jury composé de :

Lehericy Stéphane, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, *Président*
Correas Jean Michel, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, *Rapporteur*
Pinset Christian, Docteur, Directeur de recherche au CNRS, *Rapporteur*
Benhabiles Nora, Directeur de recherche CEA, *Examineur*
Larre Stéphane, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, *Examineur*
Roupret Morgan, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, *Invité*
Cussenot Olivier, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, *Directeur*

Remerciements

A Monsieur le Professeur Olivier Cussenot, Directeur, Vous m'avez guidé pas à pas, soutenu et conseillé pendant ces trois années, toujours avec patience et gentillesse. Vous m'avez donné goût à la recherche clinique et fondamentale. C'est un honneur de travailler à vos côtés. Ce travail est, je l'espère, le début d'une très longue collaboration.

A Géraldine Tassin, Co-Directrice, merci pour vos conseils, votre gentillesse et votre disponibilité.

Au Professeur Jean-Michel Correas et au Docteur Christian Pinset qui ont accepté d'être les rapporteurs de ce travail.

Au Professeur Stéphane Lehericy, Président de notre jury qui, par deux fois, a accepté de juger ce travail.

A Madame Nora Benhabiles, au Professeur Stéphane Larré, qui ont accepté de juger cette thèse.

Au Professeur Morgan Roupret et au Professeur Pierre Mozer, mes collègues, amis. Merci pour votre aide et votre soutien. C'est un honneur et un plaisir de travailler avec vous.

A Madame Eva Compérat, ma chère amie, tu m'as toujours aidée et soutenue dans ce projet. Ce travail est, je l'espère, le début d'une très longue collaboration.

Au Professeur Philippe Grenier, Vous m'avez accueilli dans votre équipe depuis mon internat, une équipe formidable. Ce travail n'aurait pu aboutir sans votre soutien indéfectible depuis tant d'années. C'est un honneur d'avoir travaillé à vos côtés.

Au Professeur Olivier Lucidarme, Vous m'avez soutenue, conseillée, particulièrement durant ces trois années. Merci pour votre gentillesse, votre disponibilité et la confiance que vous me portez.

A *Yasmina, Anne Laure*, Mes collègues mais surtout amies très chères. Quelle chance ai-je de vous avoir rencontrées !

A toute l'équipe d'imagerie de la Pitié, *Sylvette, Patrick, Sophie, Paul-Hugo*, l'équipe de secrétariat, l'équipe médicale, merci pour votre soutien, votre gentillesse.

A toute l'équipe d'Urologie de la Pitié, *Emmanuel, Pierre, Benoit, Christophe, Jérôme, Sarah, Véronique* et leur chef de service *Marc-Olivier Bitker*, une équipe formidable avec laquelle j'ai la chance de travailler et qui me fait confiance depuis tant d'années.

A *Brigitte*, ma perle, mon soutien quotidien, mon aide, que serais-je sans toi !

A *mes parents, ma mère adorée, mon père* qui me manque et qui aurait tellement aimé être là,

A *mes beaux-parents*,

A *mon frère, mes deux sœurs, leurs conjoints et leurs enfants*,

A *mon mari et mes trois trésors*

Résumé en français

Ce travail de recherche translationnelle a pour objectif de corréler les données de l'imagerie anatomique et fonctionnelle, aux facteurs pronostiques cliniques, biologiques, histologiques, moléculaires du cancer de prostate. Nos travaux ont permis de montrer que l'IRM prostatique permettait de détecter et de stratifier le risque de cancer de prostate dit "significatif", que l'IRM couplée aux biopsies prostatiques ciblées permettait d'identifier plus de cancers de prostate significatifs que les biopsies dites "systématiques", que l'IRM donnait des informations sur l'agressivité du cancer de prostate définie in situ par les marqueurs histologiques et moléculaires, que cette information était plus juste que celle obtenue par la stratégie diagnostique actuelle du dosage de PSA et des biopsies prostatiques qui sous estiment l'agressivité tumorale, qu'il existait cependant des formes de cancer dont l'agressivité ne pouvait être déterminée ni par l'imagerie, ni par l'analyse histologique standard mais seule par une analyse moléculaire.

Résumé en anglais

This study represents a translational research with the objective to identify prognostic biomarkers in prostate cancer (PCa) by means of a radio-genomics strategy that integrates gene expression, biology, histology, and medical images. Our results show that; multiparametric MR imaging of the prostate provide clinically relevant stratification of the risk of showing prostate cancer ; that MRI/TRUS-fusion imaging protocol with limited targeted biopsies detected more men with clinically significant PCa, that we were able to confirm that functional MRI (diffusion) and morphologic MRI (Tmax) were well correlated with tumor aggressiveness as defined by Gleason score and genomic score , that the ADC values of suspicious areas on prostate MR imaging are strongly correlated with post-surgical Gleason score, that ADC values performed significantly better than TRUS biopsy Gleason scores for the prediction of prostate cancer aggressiveness as defined by prostatectomy Gleason score or by Ki-67 proliferation index.

Mots-clefs :

Cancer de Prostate, imagerie fonctionnelle, cartographie moléculaire, bio-marqueurs.

Key Words:

Prostatic neoplasms, multiparametric MRI, molecular analysis, bio-markers

Table des Matières

I – CONTEXTE SCIENTIFIQUE	12
1. – EPIDEMIOLOGIE	12
1.1 – Incidence et prévalence	12
1.2 – Mortalité	12
1.3 – Facteurs de risque	13
1.3.1 – Age	14
1.3.2 – Facteurs Génétiques	14
1.3.2.1 – Hérité de type mendélienne, monogénique	14
1.3.2.2 – Hérité multifactorielle : polygénique	15
1.3.3- Facteur environnementaux	16
1.3.3.1 – Surcharge Pondérale	16
1.3.3.2 – Tabagisme	16
1.4 – Base moléculaire des cancers de prostate	16
1.4.1 – Les altérations somatiques	17
1.4.2 – Les réarrangements chromosomiques et gènes de fusion	18
1.4.3 – Les principales voies signalétiques impliquées dans la	18
<i>carcinogénèse prostatique et réponse thérapeutique.</i>	
1.4.3.1 – La voie RAS/MAPK	18
1.4.3.2 – Dérégulation du récepteur aux androgènes	18
1.4.3.3 – Gènes impliqués dans la réparation cellulaire	19
2 – ANATOMO-PATHOLOGIE	19
2.1 – Histologie	19
2.1.1 – Adénocarcinome	19
2.1.2 – Autres types histologiques	19
2.1.3 – Néoplasie intra-épithéliale (PIN)	19
2.2 – Localisation du cancer de prostate	20

5 – IMAGERIE DU CANCER DE PROSTATE	34
5.1 – Technique	34
5.1.1 – Les antennes	34
5.1.1.1 – L’antenne endo-rectale	34
5.1.1.2 – Les antennes de surface pelviennes	35
5.1.2 – Intérêts des différentes séquences	35
5.1.2.1 – La séquence T2	35
5.1.2.2 – La séquence de perfusion	35
5.1.2.3 – La séquence de diffusion	36
5.2 – Performances : cartographie du cancer de prostate	39
5.2.1 – Détection	39
5.2.2 – Agressivité	39
5.2.3 – Volume	40
5.2.4 – Localisation	40
5.3 – Les indications	40
5.3.1 – Détection du cancer de prostate, intérêt de l’imagerie avant	40
les biopsies prostatiques	
5.3.1.1 – Les biopsies ciblées : comment ?	41
▶ Fusion mentale, cognitive	
▶ Biopsies sous IRM	
▶ Les systèmes de fusion d’images échographie-IRM	
5.3.2 – Planification thérapeutique	43
5.3.2.1 – Avant chirurgie	43
5.3.2.2 – Avant radiothérapie	43
5.3.2.3 – Avant thérapie focale	44
5.3.2.4 – Surveillance active	44
5.3.3 – Imagerie de la récurrence locale	44
5.3.3.1 – IRM après prostatectomie totale	44
5.3.3.2 – IRM après radiothérapie	44
5.3.3.3 – IRM après thérapie focale	45
5.4 – Intérêt des scores de lecture pour stratifier le risque tumoral	45

6 – LES BIO-MARQUEURS SANGUINS, URINAIRES ET TISSULAIRES	46
ACTUELLEMENT DISPONIBLES POUR LE CANCER DE PROSTATE	
6.1 – Définition-techniques d’analyse des bio-marqueurs	46
6.2 – Les marqueurs sanguins	47
6.2.1 – Rapport PSA libre/total	47
6.2.2 – Densité du PSA	47
6.2.3 – Cinétique du PSA : vitesse et temps de doublement	48
6.2.4 – L’index PHI (Prostate Health Index)	48
6.2.5 – 4Kscore prostate cancer test	49
6.3 – Les marqueurs urinaires	49
6.3.1 – Le Score PCA3	49
6.3.2 – Les Gènes de Fusion TMPRSS2 : ERG	50
6.3.3 – Les autres marqueurs	50
6.4 – Les marqueurs tissulaires	50
6.4.1 – Prolaris® (Cell Cycle Progression ou CCP score)	50
6.4.2 – Oncotype DX	52
6.4.3 - Decipher™ (Genomic Classifier)	53
6.4.4 – KI67	53
 II – OBJECTIFS DES TRAVAUX	 54
 III – RESULTATS	 55
1 – Place de l’IRM avant les biopsies prostatiques : intérêt et performances	55
des scores cliniques pour la détection et la stratification des cancers	
dits significatifs de la prostate :	

Article

Prostate imaging reporting and Data system and Likert scoring system: Multiparametric MR Imaging Validation Study to Screen Patients for Initial Biopsy. Renard-Penna R, Mozer P, Cornud F, Barry–Delongchamps N, Bruguière E, Portalez D, Malavaud B. Radiology 2015. May ; 275: 458-68.

Communication orale

Prostate imaging reporting and Data system and Likert scoring system: Multiparametric MR Imaging Validation Study to Screen Patients for Initial Biopsy. Renard-Penna R, Mozer P, Cornud F, Barry–Delongchamps N, Bruguère E, Portalez D, Malavaud B. 99st Scientific Assembly and annual Meeting RSNA. December 2013. Chicago. USA

2 – Place de l’IRM avant les biopsies : performance des biopsies ciblées 68 **versus systématiques pour la détection des cancers significatifs** **dans le cadre d’une première série de biopsies**

Article

First Round of targeted biopsies using magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion compared with conventional transrectal ultrasonography-guided biopsies for the diagnosis of localized prostate cancer. Mozer P, Rouprêt M, Le Gossec C, Granger B, Comperat E, de Gorski A, Cussenot O, Renard-Penna R. BJU Int. 2015 Jan;115 (1):50-7

3 – Quels sont les bio-marqueurs du cancer de prostate actuellement 77 **disponibles ?**

Article

Functional magnetic resonance imaging and molecular pathology at the crossroad of the management of early prostate cancer. Renard-Penna R, Cancel-Tassin G, Comperat E, Rouprêt M, Mozer P, Cussenot O. WJU. 2015 Jul; 33 (7): 929-36

4 – L’imagerie peut-elle être un marqueur non invasif de l’agressivité du 85 **cancer de prostate ? Corrélation de l’imagerie aux marqueurs histologiques** **et moléculaires des pièces opératoires.**

Article

Multiparametric MRI strongly predicts post-surgical pathology, but misses aggressive prostate cancers as assessed by cell cycle progression (CCP) score. Renard-Penna R, Cancel-Tassin G, Comperat E, Varinot J, Léon P, Rouprêt M, Mozer P, Vaessen C, Lucidarme O, Bitker M-O, Cussenot O. J Urol. 2015 Dec; 194 (6): 1617-23.

Communication orale

Multiparametric MRI strongly predicts post-surgical pathology, but misses aggressive prostate cancers as assessed by cell cycle progression (CCP) score. Renard-Penna R, Cancel-Tassin G, Comperat E, Varinot J, Léon P, Rouprêt M, Mozer P, Vaessen C, Lucidarme O, Bitker M-O, Cussenot O. 101st Scientific Assembly and annual Meeting RSNA. December 2015. Chicago. USA

5 – L’Imagerie est-elle un meilleur marqueur d’agressivité du cancer de prostate que les outils actuellement utilisés dans la stratégie diagnostique du cancer prostatique : corrélation de l’imagerie aux marqueurs moléculaires, cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques obtenus à partir du matériel de biopsies et des pièces de prostatectomie radicale	94
---	-----------

Article

Apparent diffusion coefficient value is a strong predictor of unsuspected aggressiveness of prostate cancer before radical prostatectomy. Renard-Penna R, Cancel-Tassin G, Comperat E, Mozer P, Léon P, Rouprêt M, Bitker M-O, Lucidarme O, and Cussenot O. WJU.2016 Feb 22.

Communications orales

Imagerie de diffusion comme marqueur non invasif de l’agressivité du cancer de prostate : comparaison aux marqueurs biologiques, histologiques, immuno-histochimiques et moléculaires. Renard-Penna R, Cancel-Tassin G, Comperat E, Mozer P, Léon P, Rouprêt M, Bitker M-O, Lucidarme O, and Cussenot O. 109ème Congrès de l’Association Française d’Urologie (AFU). Nov 2015. Paris. France

Apparent diffusion coefficient value is a strong predictor of unsuspected aggressiveness of prostate cancer before radical prostatectomy. Renard-Penna R, Cancel-Tassin G, Comperat E, Mozer P, Léon P, Rouprêt M, Bitker M-O, Lucidarme O, and Cussenot O. European Congress of Radiology (ECR). March 2016. Vienna. Austria.

IV – CONCLUSION ET PERSPECTIVES	103
--	------------

BIBLIOGRAPHIE	105
----------------------------	------------

Avant-propos

Le cancer de prostate est devenu le cancer le plus fréquent en France, tous sexes confondus dépassant le cancer du sein, du côlon et du poumon. Cette augmentation est essentiellement le fait de la généralisation de l'utilisation du PSA dans le diagnostic précoce, mais on ne peut éliminer le rôle potentiel, au moins en partie, de facteurs environnementaux.

Le CaP est majoritairement un adénocarcinome prostatique qui constitue une pathologie hétérogène tant sur le plan clinique, phénotypique que moléculaire. Les outils actuels utilisés pour le diagnostic du cancer de prostate, clinique, biologique et histologique, sont insuffisants pour définir le stade exact et l'agressivité de la néoplasie prostatique focale ou multifocale. En effet, pour prédire l'agressivité tumorale les cliniciens combinent la concentration du PSA, le stade clinique de la tumeur, le score de Gleason obtenu à partir des biopsies prostatiques. Le score de Gleason est la référence anatomo-pathologique pour mesurer l'agressivité du cancer prostatique. Il est obtenu à partir d'un petit échantillon d'une lésion potentiellement hétérogène et par conséquent sous-estime le volume et l'agressivité tumorale. Le stade exact et l'agressivité de la néoplasie prostatique focale ou multifocale reste donc difficile à affirmer au moment du diagnostic.

Le challenge actuel est d'identifier de nouveaux marqueurs (génétiques, sériques, urinaires, tissulaires, de l'imagerie) du cancer prostatique permettant de prédire, de détecter et de caractériser la néoplasie prostatique. L'objectif est le développement de modèles prédictifs permettant d'affiner la stratégie diagnostique et thérapeutique du cancer de prostate.

La première partie sera consacrée aux connaissances actuelles sur les cancers de prostate aux plans épidémiologique, génétique, clinique, anatomopathologique et de l'imagerie.

La seconde partie sera dédiée à la présentation des travaux réalisés.

I – CONTEXTE SCIENTIFIQUE

1 – EPIDEMIOLOGIE

1.1 – Incidence et prévalence

En France, le cancer de prostate est le premier cancer chez l'homme par son incidence. Il est devenu le cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans. En 2000, il représentait environ 25% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez l'homme (1), estimé par le réseau FRANCIM à environ 40309 nouveaux cas. Selon l'INCA le nombre de nouveaux cas estimés en 2009 en France métropolitaine était de 53465. Il représente 12% des cancers diagnostiqués chez les hommes en Europe du nord et de l'ouest (2). L'incidence actuelle est de 190000 nouveaux cas par an en Europe, et est en constante augmentation avec un taux annuel moyen d'augmentation de 5,33 % (3) en raison de l'effet combiné du vieillissement de la population, de l'amélioration des moyens diagnostiques, de la diffusion du dépistage individuel par dosage du PSA, et de l'augmentation du nombre de biopsies réalisées chez des patients asymptomatiques.

1.2 – Mortalité

En France, le CaP représentait en 2012 la troisième cause de décès par cancer chez l'homme (après le cancer pulmonaire et le cancer colo-rectal) et la quatrième cause de décès par cancer dans la population générale (Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides. Traitement : INCa 2013)

Avec 8876 décès en 2012, le cancer prostatique représentait 10% des causes de décès par cancer chez l'homme. Sa mortalité, qui a concerné 8876 hommes en 2012, est en diminution constante, peut-être en raison de l'amélioration de l'efficacité des traitements et du diagnostic à un stade plus précoce.

L'incidence et la mortalité estimées du CaP en France Métropolitaine augmente avec l'âge ; le taux d'incidence spécifique est de 13.4 entre 45 et 49 ans, de 104.2 entre 50 et 54 ans et de 960 entre 70 et 74 ans ; le taux spécifique de en 2012 était de 10.2 pour 100000 hommes.

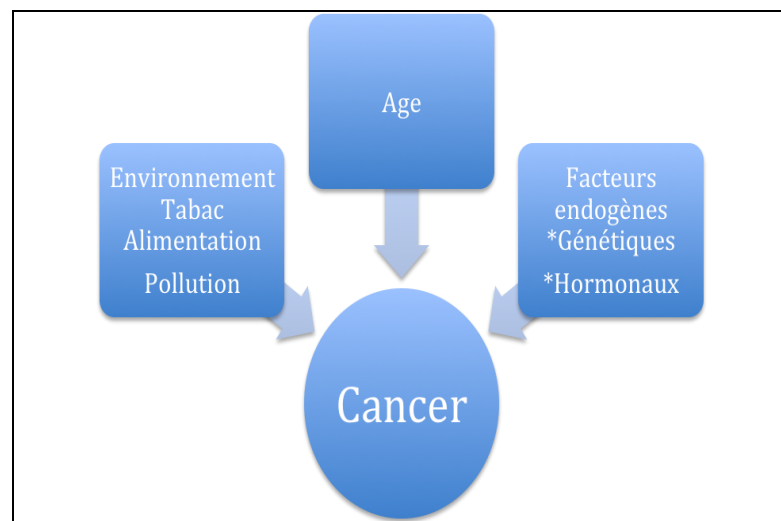
Cependant, la mortalité par cancer reste relativement stable en dépit de l'augmentation de son incidence, ce qui signifie que l'augmentation du nombre des décès est due au vieillissement de la population (3).

1.3 – Facteurs de risque

Les facteurs de risque du cancer de prostate sont **l'âge, les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux (fig-1).**

Une succession d'altérations génétiques spécifiques, le plus souvent acquises et parfois en partie héritées, est incriminée dans la carcinogenèse prostatique. Ces altérations augmentent avec l'âge et certains facteurs environnementaux. L'association de facteurs génétiques et environnementaux expliquerait les variations ethniques et géographiques de l'incidence de la maladie.

Fig-1 : Facteurs de risques du cancer prostatique



1.3.1 – Age

Tomasetti C et al, ont montré que le risque de cancer survenant dans un tissu donné au cours de la vie est corrélé de façon très significative avec le nombre de divisions cellulaires des cellules souches présentes dans ce tissu (4). En effet, le nombre de réplication des cellules souches augmentant avec l'âge, le risque d'une réplication « malchanceuse » augmente également (4).

Le CaP est exceptionnel avant 45 ans et rare avant 50 ans (moins de 1 % des cas en France). Le pic d'incidence se situait, en 2005, entre 70 et 75 ans, avec un âge médian au diagnostic d'environ 70 ans. Plus de 80% des cas sont diagnostiqués après l'âge de 65 ans aux USA (5). L'incidence et la mortalité spécifiques augmentent notablement avec l'âge, de manière beaucoup plus marquée que pour les autres cancers.

1.3.2 – Facteurs génétiques

La prédisposition génétique aux cancers de la prostate est peu fréquemment secondaire à un mode de transmission héréditaire de type mendélien à forte pénétrance. La majorité des cancers de prostate ont une part de prédisposition génétique polygénique impliquant une combinaison défavorable de variantes génétiques fréquentes issues du mélange du patrimoine génétique du père et de la mère.

1.3.2.1 – Hérité de type mendélienne (monogénique)

Cette forme rare (moins de 5 % des CaP) est suspectée par un âge inhabituellement précoce du début de la maladie (avant 55 ans) ou de nombreux cas (plus de 3) de CaP ou d'autres cancers chez des parents proches (parents, frères, sœurs, enfants, oncles ou tantes).

Critères évoquant une forme héréditaire de prédisposition au cancer de prostate

Trois cas de cancer de la prostate chez des apparentés du premier degré (père, fils ou frère), ou du deuxième degré (neveux, oncles du côté maternel ou paternel)

Deux cas de cancer de la prostate diagnostiqués avant l'âge de 55 ans, chez des apparentés du premier degré (père, fils ou frères) ou du deuxième degré (neveux, oncles du côté maternel ou paternel).

Ces formes font suspecter et rechercher une anomalie génétique (mutation délétère) héritée du père ou de la mère et donnent un risque élevé (plus de 80 %) de développer un CaP. Ces formes constituent des entités particulières pour lesquelles il faut rechercher spécifiquement des mutations du gène BRCA2 (5 %), du gène HOXB13 (variant G84E), ou, à un moindre degré, du gène BRCA1 (6). Certaines formes familiales s'inscrivent dans des syndromes associant des tumeurs multiples, en particulier des cancers du sein. BRCA1 est impliqué dans la réparation de l'ADN par ses activités d'activation de la transcription de gènes de réparation par excision de nucléotides.

Une étude portant sur 33 familles ayant des cancers du sein et de l'ovaire liés à une mutation de BRCA1, a montré que les hommes ayant la mutation présentait un risque relatif (RR) de CaP de 3.33 par rapport à la population générale (7). Plus récemment, le Breast Cancer Linkage Consortium a démontré un risque relatif (RR) de 4.65 de CaP dans une étude portant sur 173 familles ayant une mutation délétère du gène BRCA2. Le RR atteignait 7.33 pour les hommes de moins de 65 ans et la probabilité de développer la maladie avant l'âge de 70 ans était estimée à 7.5-33% selon la population de référence utilisée (8). L'ensemble de ces résultats sont fortement en faveur de la nécessité d'un conseil génétique et doivent faire rechercher spécifiquement des mutations du gène **BRCA2 (5 %)** et, à un moindre degré, du gène **BRCA1** (9).

1.3.2.2 – Hérité multifactorielle : polygénique

Cette forme « multifactorielle », correspondant à la majorité des CaP (95 %), où les facteurs génétiques dits à risque sont une combinaison défavorable issue du mélange du patrimoine génétique du père et de la mère (10). Cette combinaison de facteurs génétiques interfère avec des facteurs de l'environnement, qu'ils soient aggravants ou protecteurs (11).

L'incidence du CaP varie selon les pays et les ethnies : elle est faible en Asie, élevée aux USA et intermédiaire en Europe où les pays scandinaves ont l'incidence la plus élevée alors que les pays d'Europe du sud ont la plus faible

Les populations originaires d'Afrique subsaharienne (afro-américaines, caribéennes) présentent une incidence 2 à 20 fois supérieure à celle observée dans des populations caucasiennes et asiatiques.

La population antillaise, issue majoritairement des régions africaines subsahariennes à plus de 90%, présente un taux de décès deux fois plus élevé par ce cancer que ceux observés en métropole (12).

Les asiatiques, qui ont en Chine l'incidence la plus basse de cancer de prostate, ont une incidence augmentée lorsqu'ils vivent aux Etats Unis (13).

Pour 20% des patients atteints de CaP, des antécédents familiaux sont retrouvés. Une dizaine de locus /gènes polymorphes ont été identifiés comme associés à une augmentation du risque (1.5 à 3 fois) de CaP (14), notamment trois locus distincts situés en 8q24. Ces marqueurs ont un rôle dans la prédiction individuelle, mais peuvent également être associés aux formes évolutives ou impliqués dans la résistance aux traitements (15, 16).

1.3.3 – Les facteurs de risque environnementaux

Plusieurs observations permettent de suspecter le rôle combiné des facteurs génétiques, de l'âge et des facteurs environnementaux. Ces facteurs environnementaux peuvent être protecteurs ou à risque.

Pour que les agents carcinogènes endommagent de façon pérenne le tissu à son contact, il faut que ce tissu se renouvelle et que ses cellules souches aient une activité répliquative intense (17).

Les études épidémiologiques actuelles, compte-tenu de la multiplicité des biais possibles, ont souvent des résultats contradictoires (18) et à l'heure actuelle, aucune étude à grande échelle ne permet de proposer un schéma de prévention simple.

1.3.3.1 – La létalité par cancer est cependant augmentée par la *surcharge pondérale* (augmentation du BMI* >30) et l'intoxication tabagique.

Il n'a pas été montré d'association forte entre le BMI et le cancer de prostate. Cependant quelques études ont montré une relation entre l'augmentation du BMI et les formes avancées de cancer de prostate de mortalité spécifique par cancer (19).

1.3.3.2 – *Le tabac*

Le tabac serait associé à une augmentation du risque de stade avancé et de mortalité du cancer de prostate avec un risque relatif de 1.4 (20) .

1.4 – Base moléculaire de la carcinogénèse du cancer prostatique.

Le cancer de prostate est un cancer hétérogène au niveau moléculaire et dans son évolution clinique (21-23).

La carcinogénèse prostatique est un phénomène multi-étapes où des altérations génétiques successives sont associées aux différentes phases de l'histoire naturelle de la tumeur, avec un nombre croissant d'altérations en fonction de l'évolution tumorale.

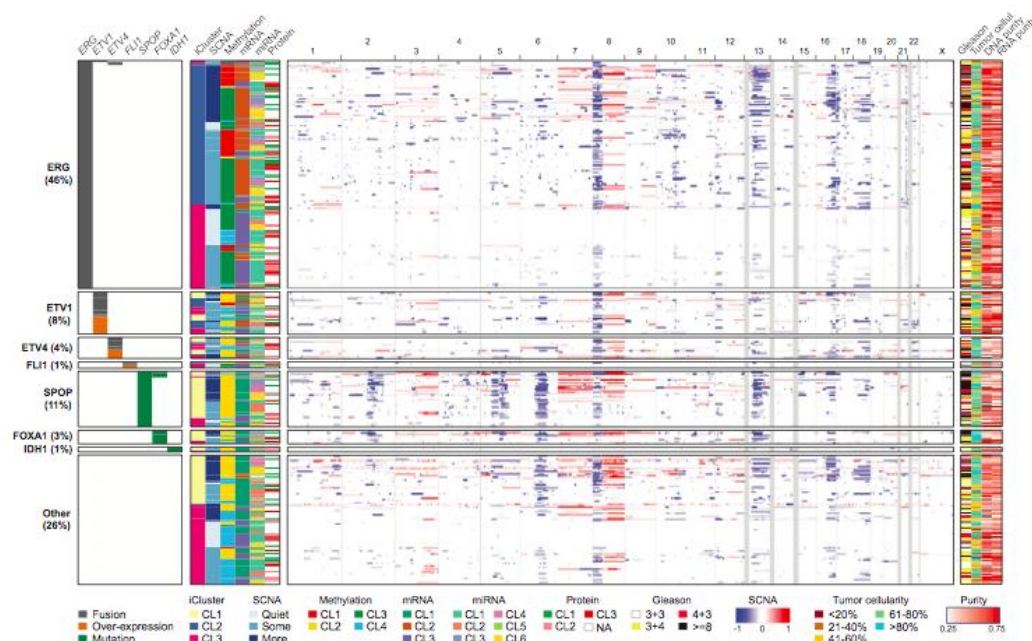
* BMI (Body Mass Index)

Dans les formes sporadiques les altérations sont acquises au cours de la vie ce qui explique la plus grande fréquence des cancers lors du vieillissement.

Dans les formes héréditaires, un certain nombre d'altérations génétiques existent déjà à la naissance dans les cellules prostatiques ce qui explique la survenue plus précoce du cancer.

Les principales altérations génomiques identifiées sont les mutations, et les réarrangements et gènes de fusion (fig-2) (21, 24).

Fig-2 : Taxonomie Moléculaire des cancers primitifs de la prostate d'après (24).



Comprehensive molecular profiling of 333 primary prostate cancer samples revealed seven genomically distinct subtypes, defined (top to bottom) by *ERG* fusions (46%), *ETV1/ETV4/FLI1* fusions or overexpression (8%, 4%, 1%, respectively), or by *SPOP* (11%), *FOXA1* (3%), and *IDH1* (1%) mutations. A subset of these subtypes was correlated with clusters computationally derived from the individual characterization platforms (somatic copy-number alterations, methylation, mRNA, microRNA, and protein levels from reverse phase protein arrays). The heatmap shows DNA copy-number for all cases, with chromosomes shown from left to right. Regions of loss are indicated by shades of blue, and gains are indicated by shades of red.

1.4.1 – Les altérations somatiques

Le génome du cancer de prostate est associé à un faible taux de mutation (environ 1 par MB) comparativement à d'autres types de cancer solide (23). Il est associé à des délétions récurrentes (8p21, TP53, RB1, PTEN) et gains chromosomiques (8q24MYC) (24)

1.4.2 – Réarrangements chromosomiques et gènes de fusion

Tomlins et al. ont découvert en 2005 qu'une majorité des cancers de la prostate (entre 40 et 50%) exprimaient des gènes de fusion par réarrangement chromosomique principalement entre TMPRSS2 et ETS (famille des facteurs de transcription (ERG, ETV1, ETV4 et FLI1) (25) :

- Le gène TMPRSS2 code pour une sérine protéase et son expression est régulé par les androgènes (26) ;
- les gènes ETS codent pour des facteurs de transcription de la différenciation cellulaire et de la cancérogénèse.

Ces gènes de fusion participent à l'émergence et à l'évolutivité des CaP, sous contrôle du micro-environnement hormonal (25, 27).

1.4.3 – Principales voies signalétiques impliquées dans la carcinogénèse prostatique et réponse thérapeutique

Trois phénomènes principaux sont impliqués dans la carcinogénèse prostatique :

- voie RAS/MAPK ;
- dérégulation de la voie de signalisation des androgènes ;
- gènes impliqués dans la réparation de l'ADN et recombinaison homologue.

1.4.3.1 – Voie RAS/MAPK

La voie RAS/MAPK est une voie de signalisation intra-cellulaire qui joue un rôle important dans la régulation de la prolifération, de la survie, de la différenciation et de la migration cellulaire, ainsi que de l'angiogenèse. Les mécanismes d'activation de cette voie sont principalement dus à l'activation de récepteurs membranaires tels que l'EGFR, mais aussi la survenue de mutations somatiques, notamment au niveau des gènes codant pour la protéine RAS ou la protéine RAF (28, 29).

1.4.3.2 – Dérégulation de la voie de signalisation des androgènes

Le cancer de prostate est un cancer androgéno-dépendant. Il existe un spectre très large de différence d'activité du récepteur aux androgènes, fonction pour partie des sous types génomiques. L'activité androgénique est responsable de la création et de la surexpression de la plupart des gènes de fusion ETS. Les mutations SPOP et FOX A1 entraînent une augmentation majeure de l'activité transcriptionnelle du récepteur aux androgènes (21).

1.4.3.3 – Gènes impliqués dans la réparation cellulaire

L'inactivation de plusieurs gènes impliqués dans la réparation cellulaire est retrouvée dans près de 19% des patients et, en particulier, l'inactivation de BRCA1 et **BRAC2** (21) responsable d'une instabilité génomique avec recombinaison homologue.

Cette revue non exhaustive de ces altérations génétiques reflète la complexité des mécanismes liés à la carcinogénèse prostatique, et l'absence d'altération dominante d'un gène en particulier.

2. – ANATOMO-PATHOLOGIE

2.1 – Histologie

2.1.1– Adénocarcinome

La plupart des cancers de prostate sont des adénocarcinomes (95%) qui se développent à partir des cellules luminales sécrétantes des glandes prostatiques. Les travaux de Mc Neal, sur la topographie zonale de la prostate et de Gleason sur la différenciation tumorale, sont la base des descriptions anatomo-pathologiques des cancers prostatiques. Il existe quelques variantes histologiques de l'adénocarcinome comme le carcinome ductal (0,8% des adénocarcinomes de la prostate) et le carcinome colloïde.

2.1.2 – Autres types histologiques

On retrouve rarement (5% des cas) des carcinomes épidermoïdes à cellules squameuses ou à cellules transitionnelles, des carcinomes neuroendocrines, des sarcomes (rhabdomyosarcome, léiomyosarcome) ou des lymphomes. Ces derniers sont plus fréquents chez les sujets jeunes, de moins de 30 ans.

2.1.3 – Néoplasie intra-épithéliale (PIN)

La PIN est constituée de glandes ou de canaux prostatiques dont l'architecture est bénigne mais qui sont bordés d'une double assise cellulaire avec une couche basale de cellules épithéliales atypiques. Il existe 3 grades. La dénomination des PIN de haut grade regroupe les PIN des grades 2 et 3. Les lésions PIN de haut grade sont souvent associées au cancer de prostate et sont considérées de ce fait comme un facteur de risque (30) et comme des lésions pré-cancéreuses (31).

2.2 – Localisation du cancer de prostate

Une des caractéristiques du CaP est sa multifocalité dans plus de 85% des cas (32).

De 70% à 80% des cancers se développent à partir de la zone périphérique de la glande prostatique, souvent dans la région postérieure (33). Enfin 20 à 30% se développent à partir de la zone transitionnelle (2, 34). Ces cancers auraient un pronostic plus favorable que les autres localisations du fait d'altérations moléculaires différentes, une meilleure différenciation, et leur situation à distance des limites de la glande.

2.3 – Classification

2.3.1 – Score de Gleason

Le système de grading selon le score de Gleason, système internationalement reconnu, considéré comme un standard et adopté par l'OMS, existe depuis 1966 (35).

Le score de Gleason est le score histo-pronostic pour les adénocarcinomes. Il est utilisé pour exprimer les résultats obtenus sur les biopsies prostatiques et les copeaux de résection endoscopique ou les pièces de prostatectomie. Le grade de Gleason comporte cinq groupes notés de 1 (bien différencié) à 5 (indifférencié) selon l'architecture glandulaire de la tumeur. Compte tenu de l'hétérogénéité habituelle au sein d'une même tumeur, la différenciation exprimée par le score de Gleason est calculé par la somme du grade des deux contingents tumoraux les plus représentés au sein de la tumeur étudiée. S'il existe trois grades ou plus, le score de Gleason modifié prend en compte le grade le plus représenté et le grade le plus péjoratif. La présence de foyers de grade élevé : 4 et/ou 5 étant un facteur prédictif péjoratif actuellement reconnu, il est important de signaler leur présence dès que celui-ci est 2 à 5% du volume tumoral (36).

Proposition d'un nouveau système de grading par la Société Internationale d'Uro-Pathologie (ISUP) : Une évolution du score de Gleason a été proposée cette année par l'ISUP (37). Cette nouvelle classification propose une stratification plus exacte des cancers de prostate. Elle simplifie le nombre de catégories de grades de 2 à 10, avec 5 groupes classés de 1 à 5 ; le groupe le plus faible est 1 et non plus 6 (3 + 3) comme dans le score de Gleason antérieur (38).

2.3.2 – Compte-rendu anatomo-pathologique

L'anatomopathologiste précisera pour chaque foyer tumoral :

- le score de Gleason du foyer principal ;
- le siège : zone périphérique ou zone de transition ;
- l'état de la pseudo-capsule prostatique : tumeur intra-capsulaire, extension extra-capsulaire focale ou extensive ainsi que la localisation de la zone de franchissement ;
- l'état des limites chirurgicales (marges) : négatives, douteuses ou positives et en cas de positivité : la localisation, le nombre et la mesure de la marge la plus grande.

3 – ASPECT CLINIQUE DES TUMEURS DE LA PROSTATE

3.1 – Critères diagnostiques du cancer de prostate

3.1.1 – Le toucher rectal

La performance du toucher rectal dépend de la taille des lésions et de leur profondeur dans la prostate. Selon Baumgart et al (39), le toucher rectal permettrait de détecter des cancers ayant un volume supérieur à 0,2 ml dont le point de départ est plutôt la zone périphérique. Cependant dans cette étude, les examens sont effectués sur des simulateurs avec une probable surestimation de la performance de l'examen clinique (39). On notera que le toucher rectal fait partie intégrante du dépistage du cancer de prostate. C'est un examen subjectif qui requiert une formation et un entraînement. La valeur prédictive positive est de 25-35% pour un PSA entre 4 et 10ng/mL et est de 9% pour un PSA < 4 ng/mL (38).

Une méta-analyse estimait la sensibilité du toucher rectal en situation de dépistage à 59 % (5 – 69%) (40). La valeur prédictive positive rapportée était de 10 % mais ne concernait que les hommes dont le PSA était inférieur à 4 ng/ml. La spécificité observée était toujours supérieure à 90 % et la VPP était faible puisqu'elle voisinait avec les 30 % dans les 2 derniers essais en situation de dépistage.

Environ 5 % des cancers de prostate diagnostiqués sont suspectés par une anomalie au toucher rectal, en l'absence d'élévation du taux de PSA.

Des biopsies sont recommandées en cas d'anomalie au toucher rectal, quelle que soit la valeur du PSA ou si le PSA total est > 4 ng/ml, quelles que soient les données du toucher rectal.

3.1.2 – PSA

L'antigène spécifique de la prostate (PSA), isolé en 1979 par Wang (41), est une glycoprotéine produite quasi exclusivement chez l'homme par les cellules épithéliales prostatiques et, en faible quantité, par les cellules épithéliales des glandes péri-urétrales. De ce fait, le PSA est un marqueur sérique du tissu, mais pas du cancer de prostate.

Cette protéine est retrouvée en grande quantité dans le liquide spermatique et jouerait un rôle dans la fertilité. Le PSA n'est pas spécifique du CaP, il est plutôt le marqueur de l'HBP d'autant que le sujet augmente en âge (fig-3). Il peut également être augmenté en cas de prostatite aiguë. Actuellement, l'Association Française d'Urologie retient une valeur seuil de PSA total à 4 ng/ml. Ce dosage est réalisé sur simple prélèvement sanguin. Il existe une variation physiologique intra-individuelle entre les concentrations sanguines en PSA mesurées à différents intervalles, avec un coefficient de variation intra-individuelle moyen de 23,5 % chez les patients ayant un PSA entre 4 et 10 ng/ml. Le PSA doit être évalué en fonction de l'âge du sujet et du volume de la prostate, avec une corrélation positive entre le taux de PSA et le volume tumoral (42).

La valeur prédictive positive du PSA est de 25-35 % pour un PSA entre 4 et 10 ng/mL (43) et tombe même à environ 9 % lorsque le PSA est inférieur à 4 ng/mL (38, 44).

Le PSA peut être sous-évalué avec une diminution d'environ 50% en cas de traitement par les inhibiteurs de la 5- α -réductase (finastéride et dutastéride utilisés pour le traitement de l'hypertrophie bénigne de prostate).

Fig 3 : Variation du seuil de normalité en PSA en fonction de l'âge d'après (45)

40 – 49 ans	< 2,5 ng/ml
50 – 59 ans	< 3,5 ng/ml
60 – 69 ans	< 4,5 ng/ml
70 – 79 ans	< 6,5 ng/ml

Lorsque le PSA total est supérieur à 4 ng/ml, des biopsies prostatiques sont recommandées. Chez les patients à risque et chez les hommes jeunes, la valeur seuil du PSA total pour indiquer des biopsies prostatiques peut être abaissée à 3 ng/ml, surtout si la cinétique du PSA est suspecte.

En effet, bien que le seuil de PSA habituellement utilisé soit de 4ng/ml, il n'y a pas de seuil en dessous duquel on puisse exclure l'existence d'un CaP ou d'une forme de haut grade.

Valeur diagnostique du PSA

Une revue de synthèse citée dans les précédentes recommandations de l'ANAES en 1998 (*Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Indications du dosage sérique de l'antigène prostatique spécifique. Paris : ANAES ; 1998*) a rapporté les valeurs suivantes pour le dosage de PSA sérique avec un seuil de 4 ng/ml :

- sensibilité de l'ordre de 75 % (43-81 %)
- spécificité de l'ordre de 90 % (59-93 %)
- valeur prédictive positive de l'ordre de 30 % (28-49 %)
- valeur prédictive négative de l'ordre de 90 % (81-96%) : cela signifie que lorsque le seuil de PSA total est inférieur à 4 ng/ml, l'absence de cancer de la prostate est réelle dans 9 cas sur 10.

Dans la plupart des études, ce marqueur a une faible spécificité pour le cancer de prostate, avec 22 à 40% des biopsies réalisées chez des patients ayant un PSA inférieur à 4 ng/ml sont positives, et 70 à 80% des patients ayant un PSA supérieur à 4ng/ml ont des biopsies négatives (46).

On remarque également que la valeur prédictive positive du dosage du PSA est faible (30%).

La combinaison du PSA et du toucher rectal permet d'améliorer les performances diagnostiques avec une VPP d'un nodule passant de 5 % si le toucher rectal est normal et le PSA inférieur à 4 ng/ml à 70% si le toucher rectal est positif et le PSA supérieur à 4 ng/ml (47).

3.1.3 – Biopsies prostatiques

Le diagnostic formel du cancer de prostate repose sur une preuve anatomopathologique obtenue lors des biopsies prostatiques.

Il s'agit d'un geste fréquent puisqu'environ 150.000 séries de biopsies sont effectuées par an en France et plus d'un 1,500.000 aux Etats-Unis.

3.1.3.1 – Indications

Le diagnostic du cancer de la prostate est établi par les biopsies prostatiques, dont l'indication repose sur les résultats du toucher rectal, du taux de PSA et de l'échographie prostatique.

Elles sont indiquées chez les patients qui ont une suspicion clinique (anomalie au toucher rectal) ou biologique de cancer de prostate.

L'élévation du taux de PSA, une cinétique de croissance trop élevée, un rapport PSA libre/total < 15% justifie des biopsies sous contrôle échographique.

En cas d'élévation du taux de PSA, des biopsies écho-guidées sont indiquées en associant des biopsies systématiques et des biopsies sur les zones suspectes.

En cas de biopsies négatives, une élévation croissante du taux de PSA justifie une 2^{ème} série de biopsies (47)

3.1.3 2 – Préparation / réalisation

Une consultation avec information orale et écrite préalable par le médecin réalisant la biopsie est recommandée, expliquant l'objectif, les modalités, les risques des biopsies et les éléments de surveillance.

L'interrogatoire permet de rechercher des contre-indications, comme une prise d'anticoagulants et d'anti-agrégants plaquettaires. Un tel traitement doit alors être arrêté avant la biopsie et une vérification biologique est nécessaire.

Une infection urinaire récente est également recherchée et sera, le cas échéant, une contre-indication à la biopsie.

La biopsie est faite en consultation ou en ambulatoire, non à jeun, après une préparation rectale par lavement, par un radiologue ou un urologue.

Une antibioprophylaxie efficace sur les bacilles Gram négatifs 2 heures avant les biopsies est recommandée afin de diminuer le risque septique.

Les biopsies sont réalisées sous contrôle échographique par voie endorectale en utilisant une sonde à haute fréquence (7MHz). Une anesthésie locale à base de Lidocaïne à 1%, injectée sous contrôle écho-guidé dans les espaces péri-prostatiques, est recommandée pour améliorer la tolérance de l'examen.

Les prélèvements sont réalisés par voie transrectale, à l'aide d'une aiguille de biopsie de 18 Gauge montée sur pistolet à déclenchement automatique et introduite dans le système de guidage de la sonde d'échographie (Fig-4).

3.1.3 3 – Nombre de prélèvements

Les biopsies systématiques par sextant échoguidées ont été introduites dans la pratique clinique en 1989 par Hodge (48) dans le but de détecter les cancers iso-échogènes chez les patients ayant un taux de PSA élevé sans anomalie au toucher rectal. L'image échographique est bidimensionnelle et n'est pas utilisée pour guider les biopsies vers une zone pathologique, mais simplement pour repérer les zones de la prostate dans lesquelles le cancer se développe le plus fréquemment (en particulier la zone périphérique). Ainsi, l'opérateur tente de reproduire à l'aide de l'image échographique 2D le schéma du protocole.

L'équipe de Stanford a été la première à montrer qu'un échantillonnage systématique de la prostate, écho-guidé, améliorerait le taux de détection du cancer de prostate, plus que les biopsies

dirigées sur les anomalies échographiques. Chez les patients ayant un toucher rectal normal et un PSA compris entre 4 et 20 ng/ml, le taux de détection de cancer était de 25% par le protocole de Stanford.

Les protocoles de biopsies proposés sont fonction des données du toucher rectal et du PSA :

- en l'absence d'anomalie au toucher rectal (stade clinique T1), douze prélèvements échoguidés sont recommandés (Fig-5). Pour chaque lobe, 3 prélèvements périphériques (un à l'apex, un dans la zone médiane et un à la base) et 3 prélèvements paramédians sont réalisés ;
- en cas d'anomalie au toucher rectal (stades cliniques T2 et T3) ou de nodule hypoéchogène dans la zone périphérique, un prélèvement supplémentaire est recommandé dans la zone suspecte. L'apport diagnostique de ces prélèvements ciblés a été apprécié sur une série de 81 patients avec un toucher rectal normal et un taux de PSA inférieur à 10 ng/ml, 17,3% des prélèvements dirigés sur des plages hypoéchogènes de moins de 0,2 cc étaient positifs (49) ;
- lorsque le toucher rectal et le PSA sont très évocateurs d'un cancer localement très avancé (stade clinique T4), un seul prélèvement dans chaque lobe est suffisant (48).

3.1.3 4 – Biopsies de saturation

Quelques études suggèrent que les biopsies de saturation permettent d'optimiser la détection du cancer de prostate (50). Elles pourraient avoir un intérêt soit en première intention lorsque la prostate est volumineuse, soit en deuxième intention après une première série négative. Une deuxième série de biopsies avec 12 prélèvements est recommandée en cas d'atypie ou de doute quant à la présence de cellules cancéreuses, dans les 3 à 6 mois. En cas de lésion isolée de PIN, une deuxième série de biopsies n'est pas recommandée. Si cette technique permet un assez bon dépistage des tumeurs de la zone périphérique de volume supérieur à 2 cc, elle n'est pas assez sensible pour le dépistage des petites tumeurs, ni pour le dépistage des tumeurs des zones transitionnelles (51). Ainsi, la négativité d'une première série de biopsies en sextant est une situation qui n'est pas rare en pratique avec près d'un tiers de cancers non détectés (52). Et le taux de positivité d'une deuxième série n'est que de 20% environ (53). La négativité des biopsies ne garantit donc pas l'absence de cancer de prostate (54-56).

3.1.3 5 – Complications

En cours de procédure, un saignement extériorisé par l'anus peut survenir, nécessitant une compression manuelle.

Les effets indésirables des biopsies prostatiques rapportés dans l'article de Matlaga (57) sont : une hématurie (50%), une hémospérmié (30%), des rectorragies (20%). Une rétention complète est provoquée dans moins de 2% des cas. Une prostatite aigüe complique 2 à 3% des gestes, justifiant l'antibioprophylaxie. Les accidents graves, comme les septicémies, sont exceptionnels (0,5 à 2%) (58, 59). La morbidité globale rapportée est comprise entre 3 et 23 % (59).

Fig-4 : Biopsies de prostate par échographie endo-rectale

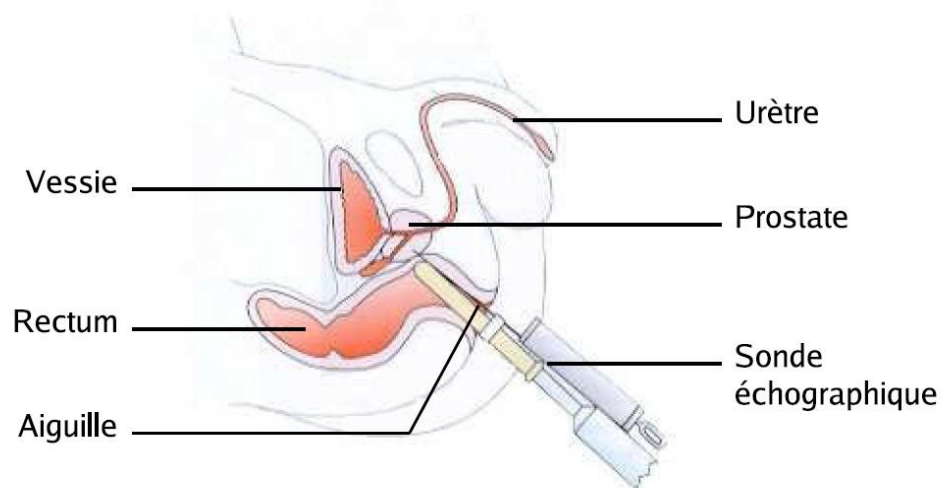
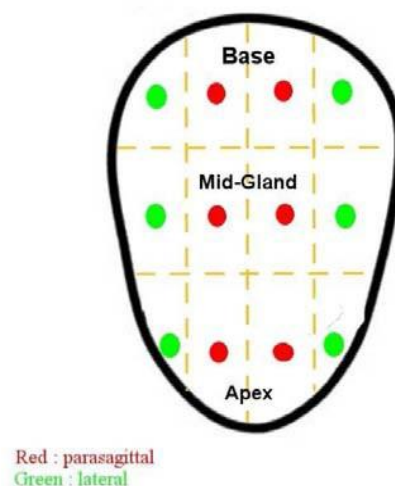


Fig-5 : Protocole biopsique (12 carottes : Base, Médiane et Apex en para-sagittal et latéral)



3.1.3.6 – Résultats

Le compte rendu anatomopathologique des prélèvements des biopsies précise le nombre et la localisation des biopsies positives, la taille du fragment tumoral, le score de Gleason et le pourcentage estimé de grade 4 ou 5 de Gleason, la présence ou non d'une invasion péri-nerveuse, la présence de PIN (néoplasie intra-épithéliale prostatique) de haut grade.

L'ensemble de ces données donne une idée du stade tumoral, du volume tumoral, du risque de marges positives après résection et du risque de récurrence après prostatectomie radicale. Le volume tumoral est estimé de façon semi-quantitative en exprimant le pourcentage de longueur de biopsies positives par rapport à la longueur totale biopsiée. Ce volume tumoral, mesuré sur les biopsies, n'est pas corrélé avec le volume de cancer sur la pièce de prostatectomie qui lui est un facteur prédictif de l'évolution de la maladie (54, 60).

Le contrôle de la qualité de l'échantillonnage au sein du volume échographique n'a jamais pu être réalisé et est probablement une des causes de l'absence de corrélation forte entre le volume tumoral biopsié et le volume tumoral au sein de la prostate. Ceci est mis en évidence par plusieurs études qui ont cherché à corréler la localisation des biopsies à la tumeur retrouvée sur la pièce de prostatectomie. D'après Park et al. (61) la probabilité d'avoir un cancer dans un lobe prostatique en cas de 6 biopsies négatives dans ce même lobe est de 54% si on recherche une tumeur non significative et de 11% dans le cas d'une tumeur significative. Le fait que le cancer ne soit pas visible sur les images d'échographie explique ainsi que seuls ¾ des cancers soient diagnostiqués lors d'une première série de 6 biopsies et qu'il soit nécessaire de renouveler les biopsies à plusieurs reprises pour augmenter le rendement diagnostique (62). On estime ainsi qu'une deuxième série de 6 biopsies permet de diagnostiquer 91% des cancers.

3.2. – Le dépistage du cancer de prostate

3.2.1 – Le dépistage, comment ?

Il s'effectue par trois moyens principaux :

- (1) Clinique : détection d'un nodule suspect au toucher rectal ;
- (2) Biologique par dosage du PSA ;
- (3) Au décours de l'analyse histologique des copeaux opératoires de résection trans-urétrale de prostate.

3.2.2 – Objectifs du dépistage et population ciblée

L'objectif du dépistage du cancer de la prostate est de permettre un diagnostic précoce pour augmenter la proportion des cancers localisés, donc curables dans leur grande majorité. La détection précoce du CaP peut avoir un impact sur la mortalité, si elle permet de traiter plus spécifiquement les formes agressives diagnostiquées avant 70 ans.

Même s'il n'existe pas de dépistage de masse organisé (qui s'adresse à tous les sujets d'une tranche d'âge), l'Association Française d'Urologie (AFU) recommande depuis 2003 un dépistage individuel du cancer de la prostate entre 50 et 75 ans, si l'espérance de vie estimée est supérieure ou égale à 10 ans. Ce dépistage individuel est proposé au patient après un entretien singulier qui lui présente les avantages et les limites du dépistage. Le dépistage ciblé s'adresse à un groupe à haut risque du fait par exemple d'une susceptibilité génétique. Le dépistage sera recommandé dès l'âge de 45 ans chez les hommes ayant un risque accru de cancer de prostate (familial ou ethnique).

3.2.3 – Dépistage limite

Les outils actuellement disponibles pour ce dépistage, dosage du PSA et toucher rectal, sont imparfaits. Le dosage du PSA n'est pas spécifique du cancer de prostate. Toute ascension du PSA nécessite de répéter le dosage, et de le compléter par une échographie et, éventuellement, des biopsies, ce qui peut être anxiogène pour le patient.

Le dépistage entraîne de par son diagnostic précoce, une augmentation de l'incidence et de la prévalence du cancer de prostate, et notamment des cancers latents. Il est donc très controversé, notamment en raison du *surdiagnostic* qu'il entraîne (diagnostic d'un cancer qui ne se serait jamais révélé du vivant de la personne) et du *surtraitement* qui en résulte (traitement d'un cancer sans impact sur la durée de vie du patient).

Les résultats sur la mortalité spécifique des deux études à grande échelle initiées il y a une quinzaine d'années, PLCO (Prostate, Lung, Colo-rectum, Ovary) et ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) ont été publiés récemment (63).

Dans l'ERSPC, le dépistage de masse a permis une réduction significative de la mortalité spécifique de 20 % pour un suivi moyen de neuf ans. Il apparaît, dans cette étude, que pour éviter un décès par CaP, il a fallu dépister 1 410 sujets, diagnostiquer et traiter 48 patients. Cela s'explique très probablement par le taux relativement élevé de CaP « indolents » estimé à 40 à 50 % dans cette étude (44).

L'étude PLCO en revanche n'a pas permis d'identifier une différence significative de mortalité spécifique entre les deux groupes (63).

3.2.4. – Fréquence des tests de dépistage

Le dépistage est annuel chez les patients de 50 à 75 ans, ou dès 45 ans en cas de facteur de risque. Cependant, l'intervalle entre deux tests de dépistage peut varier selon les données du toucher rectal, de la valeur récente du PSA et de la cinétique du PSA total.

4 – FACTEURS PRONOSTIQUES DU CANCER DE PROSTATE

Certains critères cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques pré-thérapeutiques permettent d'estimer le résultat des traitements proposés à visée curative ou éventuellement d'orienter la décision thérapeutique initiale.

4.1 – Cliniques

Le stade clinique initial selon les données du toucher rectal reste largement utilisé, même s'il est très subjectif (environ 48% d'erreur) (64). La probabilité d'extension extra-capsulaire est corrélée à l'importance du volume tumoral au toucher rectal (65). L'obésité (BMI > 30) est associée à un taux de récurrence biologique plus élevé après prostatectomie radicale (66).

4.2 – Biologiques

La valeur du PSA initial et la cinétique du PSA sont des facteurs indépendants de l'évolution de la maladie. Dans l'étude de d'Amico concernant 1095 patients prostatectomisés, une élévation du PSA > à 2 ng/ml dans l'année précédant le diagnostic s'accompagnait d'un risque significativement augmenté d'envahissement ganglionnaire, un stade et un score de Gleason pathologiques plus élevés et un risque de décès spécifique également majoré (67).

Une hypo-testostéronémie (< 270 ng/dl) est également un facteur pronostique indépendant, corrélé à une fréquence de marges chirurgicales positives plus grande après prostatectomie radicale et un taux de récurrence biologique à 5 ans supérieur (68).

4.3 – Anatomo-pathologiques

La valeur pronostique du score de Gleason est bien établie et à stade égal, le pronostic est d'autant plus défavorable que les tumeurs sont moins bien différenciées (69-71).

Les facteurs prédictifs d'une récurrence biologique sont les suivants :

- *le score de Gleason* : le taux de récurrence biologique est respectivement de 7,4%, 18% ou 48% pour un score < 7, =7 ou > 7 (72) ;
- *le pourcentage du score de Gleason 4 ou 5* sur la biopsie ou la pièce anatomo-pathologique est le facteur prédictif de récurrence biochimique le plus important pour les cancers classés T1c initialement (73). Les patients ayant des tumeurs bien différenciées (score de Gleason allant de 2 à 6) ont un pronostic meilleur que ceux ayant des tumeurs de haut grade (7 à 10) (74) ;
- *la localisation du cancer* : les lésions de la zone de transition semblent être moins agressives que les lésions typiques de la zone périphérique (75) ;
- *le volume tumoral maximal*.

Ainsi, des groupes à risque de récurrence ont été déterminés selon d'Amico et permettent d'estimer le risque de progression après traitement radical :

- *risque faible* : PSA < 10 ng/ml et score de Gleason < 6, stade clinique T1c ou T2a
- *risque intermédiaire* : PSA entre 11 et 20 ng/ml, ou score de Gleason = 7 ou stade T2b
- *risque élevé* : PSA > 20 ng/ml ou score de Gleason de 8 à 10 ou stade T2c

4.4 – Les nomogrammes

L'association de critères cliniques, anatomo-pathologiques, permettent d'estimer le résultat des traitements proposés à visée curative. Ils sont corrélés au risque de progression biologique ou clinique et peuvent être pris en compte pour le choix du traitement.

4.4.1 – Les tables de Partin : TR + PSA + Biopsies

Les tables de Partin sont un abaque permettant de stratifier les risques évolutifs des cancers de prostate à partir de données pré-opératoires (76). Elles sont actualisées régulièrement, la plus récente datant de 2007 validée sur un échantillon de 11000 patients (77). Elles estiment le risque d'envahissement extra-capsulaire et ganglionnaire, en fonction du stade clinique, de la valeur du PSA et du score de Gleason biopsique.

Les facteurs prédictifs d'un faible risque d'extension ganglionnaire ou métastatique sont d'après l'étude de Polascik (78) : un PSA inférieur à 10 ng/ml, un stade clinique < T2b, et un score de Gleason biopsique inférieur à 6, ou au maximum 3 + 4. En se basant sur cette cohorte à faible risque, et selon les tables de Partin, le risque qu'il y ait des ganglions positifs ou des métastases est proche de 0 et l'extension extra-capsulaire était trouvée dans 13,2% des cas, du côté de la lésion index (78).

Des différences d'âge sont retrouvées selon les tables de Partin (77) : la capacité des tables de Partin en couplant le PSA, le Gleason et le score clinique, à déterminer les ganglions positifs et l'envahissement des vésicules séminales, est meilleur chez les patients jeunes. La prévalence de ganglions positifs chez les patients âgés est plus faible que chez les patients jeunes alors que la prévalence de l'envahissement des vésicules séminales est plus haute (77).

Une raison possible au défaut de détection des tables de Partin chez les sujets âgés pourrait être liée à l'augmentation de l'incidence de l'hypertrophie bénigne de prostate avec l'âge (77).

Les limites des tables de Partin sont de ne pas inclure : la notion d'invasion péri-nerveuse, le pourcentage de biopsies ayant un contingent tumoral, l'aspect d'extension extra-capsulaire à l'IRM, paramètres qui sont reconnus comme étant des facteurs d'agressivité (77).

Enfin, l'absence de centralisation pour la lecture anatomo-pathologique des lames constitue une limite de ces tables.

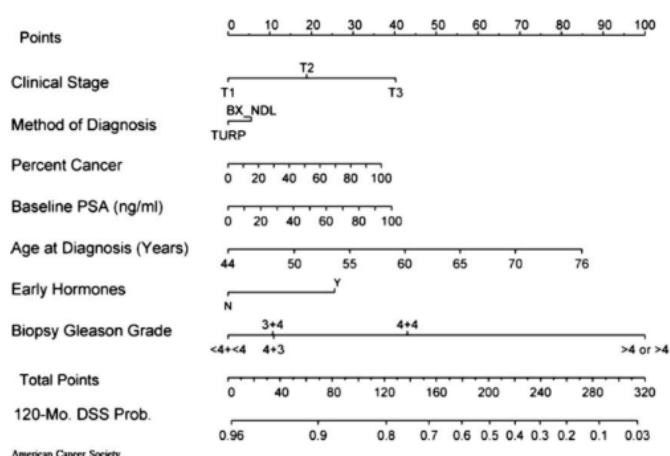
4.4.2 – Nomogramme de Kattan (ou Sloan Kettering Memorial Cancer Center nomogram)

D'autres nomogrammes ont été développés, dont celui dit de « Kattan », qui s'appuie sur davantage de paramètres, mais dont les résultats sont présentés de façon plus synthétique. Les premières données ont permis de l'établir en 1999 par Kattan et al (79). Il a par la suite été enrichi. L'indicateur est également à même d'évaluer pour les suites du traitement (prostatectomie, radiothérapie...) d'autres pronostics, tels que les taux de survie jusqu'à 15 ans ou les probabilités de récurrence jusqu'à 10 ans.

Paramètres

Comme les tables de Partin, le nomogramme de Kattan se base sur la valeur du PSA, les scores primaire et secondaire de Gleason, les stades (T, N, M) de la tumeur (Fig-6). En outre, il prend en compte le pourcentage de biopsies positives, le degré d'envahissement de la capsule prostatique, l'atteinte des vésicules séminales et / ou ganglionnaire ainsi que d'autres renseignements individuels comme l'âge, divers renseignements concernant la santé du patient ou les traitements qu'il a déjà reçus.

Fig-6 : Nomogramme de Kattan



4.4.3 – Le CAPRA score (fig-7)

Le score CAPRA développé par l'Université de San Francisco en Californie (UCSF), appelé score de « CAPRA » (initiales de « Cancer of the Prostate Risk Assessment » ou évaluation du risque de cancer de la prostate) a été conçu pour prédire la progression biochimique ou la mortalité chez des patients ayant eu une prostatectomie radicale (fig-8) ; il inclut notamment le taux de PSA préopératoire, le score pathologique de Gleason, l'extension extra-capsulaire, l'envahissement de la vésicule séminale, l'atteinte ganglionnaire et le statut des marges chirurgicales (80).

Paramètres

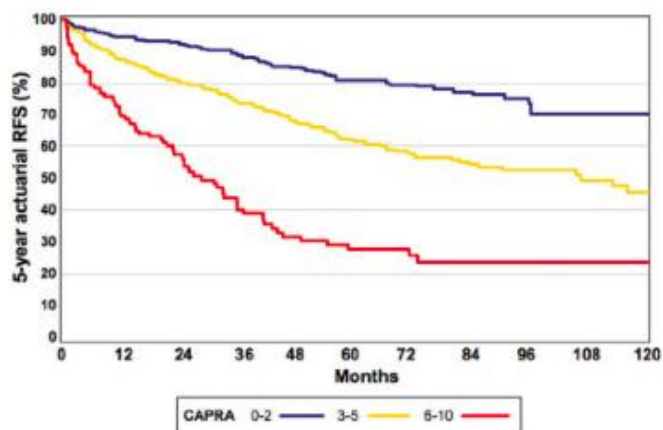
Il se base sur l'âge du patient, la valeur du PSA, les scores primaire et secondaire de Gleason, le stade de la tumeur et le pourcentage de biopsies positives.

A la différence des autres nomogrammes, il se calcule de façon très aisée en affectant à chaque paramètre une valeur comprise entre 0 et 4 (selon les cas), puis en additionnant toutes ces valeurs. Le score ainsi obtenu est un simple chiffre compris entre 0 et 10.

Fig-7 : Le score CAPRA

Variables	Niveau	CAPRA-S Points
PSA pré-opératoire	0.00 à 6	0
	6.01 à 10	1
	10.01 à 20	2
	> 20	3
Gleason score	$\leq 3+3 = 6$	0
	$3+4 = 7$	1
	$4+3 = 7$	2
	$4+4 = 8$	3
Marge chirurgicale	Négatives	0
	Positives	2
Extra-capsulaire extension	Non	0
	Oui	1
Extension aux vésicules séminales	Non	0
	Oui	2
Envahissement ganglionnaire	Non	0
	Oui	1

Fig-8 : Courbes de survie sans récurrence en fonction des scores de risque CAPRA d'après (80)



Courbes de survies sans récurrence des patients en fonction du score CAPRA bas (0-2), intermédiaire (3-5) et haut (6-10).

5 – IMAGERIE PAR IRM DU CANCER DE PROSTATE

Initialement dédiée uniquement au bilan d'extension du cancer de prostate, l'IRM prostatique permet dorénavant la détection des lésions tumorales au sein de la glande prostatique. Cette évolution est secondaire aux progrès techniques de ces dix dernières années avec le développement des antennes de surface pelviennes, de l'imagerie fonctionnelle et de l'imagerie à haut champ. L'obtention d'une cartographie tumorale intra-prostatique a considérablement modifié la prise en charge du cancer de prostate. Les informations fournies, telles que l'estimation du volume tumoral, la localisation et l'agressivité des foyers suspects, permettent d'adapter la stratégie des biopsies, la prise en charge thérapeutique, le monitoring des nouvelles thérapies ciblées et la détection des récives après traitement curateur. Les indications de l'imagerie prostatique se sont élargies sous l'effet conjugué des avancées technologiques récentes et de l'évolution de la prise en charge du cancer de prostate avec le développement des alternatives aux traitements classiques radicaux (traitements focaux, surveillance active).

5.1– Technique

L'IRM prostatique fonctionnelle est multi-paramétrique. Elle associe les séquences morphologiques T2 aux séquences fonctionnelles de perfusion (séquences dynamiques obtenues avant et après injection de Gadolinium) et de diffusion que ce soit à 1.5 ou à 3 Tesla. L'examen peut être effectué avec une antenne endo-rectale seule, avec une antenne externe, ou en couplant ces deux antennes. Une préparation rectale est indispensable pour obtenir une vacuité rectale, une injection d'un antispasmodique est également recommandée.

5.1.1 – Les antennes

5.1.1.1– L'antenne endo-rectale

La première antenne endo-rectale fut mise au point en 1991 et permettait pour la première fois une visualisation précise de l'anatomie zonale de la prostate.

Les antennes endo-rectales sont situées à l'intérieur d'un ballon gonflable placé dans le rectum. Ce ballon est gonflé avec une quantité d'air allant de 70 à 100 cc.

L'avantage principal de cette antenne est son excellente résolution spatiale avec une très bonne visibilité des territoires postérieurs de la prostate et de la pseudo-capsule prostatique. Ses limites sont la chute du signal dans les territoires antérieurs d'où l'intérêt de la coupler à des antennes externes.

Ses inconvénients sont l'inconfort du patient, les artefacts de mouvements dus aux contractions rectales involontaires, les artefacts de brillance avec un signal inhomogène, la compression de la glande, et enfin le surcoût de plus de 100 euros par examen (le matériel étant soit à usage unique, soit prévu pour une utilisation limitée).

Cette antenne n'est plus recommandée pour l'imagerie à 3T.

5.1.1.2– Les antennes de surface pelviennes

Les antennes externes en réseau phasé sont formées de plusieurs éléments recevant le signal sur une petite surface ce qui augmente le rapport signal sur bruit. Initialement, ces antennes étaient développées pour des applications cardiaques, étendues par la suite à l'imagerie prostatique. Elles sont placées sur le pelvis du patient à l'intérieur de l'aimant.

Les avantages de ces antennes sont la qualité et l'homogénéité du signal acquis, le confort du patient et le moindre coût.

5.1.2 – Intérêts des différentes séquences

5.1.2.1 – La séquence T2

Le cancer se présente classiquement sous une forme nodulaire en hypo-signal, au sein d'une prostate périphérique normalement en hyper-signal T2. L'analyse de cette séquence est basée essentiellement sur des critères de forme et de taille des anomalies ; des moins suspectes bandes perpendiculaires à la capsule et plages aux plus suspectes formes nodulaires. Cette séquence est peu spécifique, la sémiologie des lésions bénignes étant superposable (prostatite, fibrose, hémorragie, fibrose). La séquence T2 seule a une sensibilité pour la détection et la localisation tumorale allant de 37 à 96%, avec une spécificité allant de 46 à 61% selon les séries (81).

5.1.2.2 – La séquence de perfusion

Les séquences de perfusion fournissent des informations sur le rehaussement relatif des différentes zones de la prostate et surtout des zones pathologiques inflammatoires et tumorales.

- Le principe

L'étude dynamique se compose d'une séquence sans puis après injection de produit de contraste, une acquisition répétée 6 fois au minimum jusqu'à 30 fois si l'objectif est d'analyser les courbes de rehaussement.

Le meilleur compromis entre résolution spatiale, résolution en contraste et résolution temporelle doit être recherché pour couvrir la totalité de la prostate en coupes de 3 à 4 mm.

L'injection de produit de contraste est débutée en même temps que l'acquisition des images par un bolus de 0.1 mmol/kg de poids de gadolinium injecté grâce à un injecteur automatique à un débit de 2 ml/s suivie par une perfusion rapide et automatique de sérum salé.

- Résultats

Le cancer prostatique se rehausse de façon intense et précoce (wash in), avec un lavage rapide (wash out) (81). Cependant, l'intensité et la précocité du rehaussement ne sont pas spécifiques du cancer et peuvent également être observées dans le cadre de lésions de prostatite granulomateuse focale ou de lésions inflammatoires diffuses de prostatite aiguë, également pour des nodules d'hyperplasie développés au sein de la zone périphérique. L'intensité de cette prise de contraste est difficile à quantifier de manière absolue même si les développements actuels proposent des voies de recherche avec des logiciels de quantification. L'analyse du rehaussement est visuelle et semi quantitative. Par ailleurs, la cinétique de rehaussement d'un nodule d'HBP est proche de celle d'un nodule tumoral ; cette séquence est donc peu contributive pour la détection des lésions tumorales développées au niveau de la zone de transition (82).

Villers et al. (83) trouvait que l'imagerie de perfusion permettait de détecter les foyers tumoraux de plus de 0,2 cc avec une sensibilité de 77% et une spécificité de 91 %, les foyers de plus de 0,3 cc avec une sensibilité et une spécificité de 80% et ceux de plus de 0,5 cc avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 88% (83, 84).

Jager trouvait une augmentation de la détection tumorale de 57 à 73% en ajoutant à la séquence T2 la séquence de perfusion (85).

5.1.2.3 – La séquence de diffusion

- Principe

Le principe de l'imagerie de diffusion est basé sur l'amplitude des déplacements microscopiques des molécules d'eau (mouvements browniens) liés à leur énergie cinétique et l'agitation thermique. Dans un tissu, ces mouvements sont aléatoires et plus ou moins intenses en fonction du milieu environnant et des caractéristiques tissulaires (masse, viscosité, température) ainsi que des obstacles rencontrés (membranes cellulaires, protéines,...)

La séquence de diffusion permet donc d'apprécier la microarchitecture des tissus et reflète la composition du tissu exploré.

Les mouvements des protons d'hydrogène constituant les molécules d'eau sont constants. La présence d'un champ magnétique, en IRM, entraîne des déphasages des moments magnétiques des protons, d'autant plus importants que les mouvements sont rapides. Ces déphasages sont responsables d'une chute de signal.

Pour obtenir une image pondérée en diffusion, on rajoute à une séquence d'écho de spin classique, deux gradients d'encodage de mouvements dits de diffusion de part et d'autre du pulse de 180°.

- Les protons immobiles sont déphasés par le premier gradient et intégralement re-phasés par le second gradient : le signal venant de ces protons est donc élevé.
- Les protons mobiles ne sont pas intégralement re-phasés par le second gradient : leur signal est plus bas diminué d'une valeur proportionnelle au changement de phase lié à leur diffusion (86).

Le signal subit une décroissance mono-exponentielle proportionnelle à la diffusion microscopique des molécules d'eau.

L'effet mesuré de la diffusion dans une séquence dépend des gradients utilisés et est déterminé par la valeur du facteur b ou constante de diffusion, exprimé en s/mm^2 .

Le coefficient de diffusion apparent de diffusion est la somme des mouvements browniens et des mouvements macroscopiques de l'eau qui le composent. Il se calcule à partir de mesures obtenues avec des valeurs de b différentes, les valeurs de b élevées étant plus sensibles aux mouvements lents et courts des molécules d'eau. Le coefficient apparent de diffusion (ADC) est une valeur quantitative correspondant à la dérivée de l'atténuation du signal des images obtenues au cours du temps. Le coefficient de diffusion est dépendant initialement de la perfusion capillaire (les protons se déplacent par le flux sanguin) puis de la diffusion « vraie » des protons qui est spécifique d'un tissu ou d'une structure donnée. La diffusion influencée par la micro perfusion correspond au modèle dit des « Intra-Voxel Incoherent Motion » (IVIM) qui dépend de la vitesse du sang circulant et de l'architecture vasculaire. Une analyse séparée de ces paramètres permettrait la caractérisation encore plus fine des tissus.

- Diffusion et agressivité tumorale

Les séquences de diffusion donnent des informations sur l'agressivité tumorale. La restriction dans les cancers agressifs est secondaire à l'augmentation de la cellularité, les changements structuraux du stroma, la désorganisation des textures, la fibrose, autant de facteurs qui réduisent les mouvements des molécules d'eau et par conséquent ont des valeurs basses d'ADC, ce qui conforte le concept que la diffusion est un bio-marqueur. Il a été montré qu'il existait une

corrélation inversement proportionnelle entre le score ADC et le score de Gleason : plus l'ADC est bas plus la lésion est agressive et le score de Gleason élevé (87, 88).

- Agressivité tumorale : Valeurs seuils d'ADC ?

Itatani et al. (89) ont montré que l'ajout d'une valeur seuil d'ADC permettait d'augmenter la précision diagnostique des cancers de prostate notamment pour les patients estimés à bas risque selon la classification de d'Amico. Cette étude suggère, comme d'autres, que l'IRMmp avec une valeur seuil optimale d'ADC permettait d'identifier correctement des candidats à une surveillance active en éliminant les patients dont l'agressivité avait été sous-estimée par les biopsies prostatiques seules (90). Bittencourt et al ont montré à 1.5 T avec une antenne de surface pelvienne l'intérêt des scores ADC pour identifier les patients avec des lésions agressives dans la prostate périphérique (91).

Dans une étude rétrospective, Turkbey et al. ont comparé le score de Gleason obtenu à partir de biopsies prélevées par fusion d'images écho-IRM avec le score ADC, à 3T. Ils ont rapporté un seuil d'ADC à $1067.4 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ qui permettait d'identifier les patients à risque intermédiaire ou à haut risque pour 78% des patients. Cependant, aucune corrélation avec la pièce opératoire n'était disponible (92). Mazaheri (93) et de Souza (94) ont trouvé une différence significative pour différencier les patients à bas risque, des risques élevés à 1.5 T (94) (93). Plusieurs études ont décrits des seuils d'ADC de $0.93 \times 10^{-23} \text{ mm}^2/\text{sec}$ à $1.58 \times 10^{-23} \text{ mm}^2/\text{sec}$ pour les régions tumorales et de $1.61 \times 10^{-23} \text{ mm}^2/\text{sec}$ à $2.61 \times 10^{-23} \text{ mm}^2/\text{sec}$ pour la prostate normale (95-102).

- Agressivité tumorale : les limites de la détermination d'un seuil d'ADC

Les résultats de ces études montrent la difficulté d'établir une valeur seuil d'ADC permettant d'être discriminante entre les formes agressives des formes non agressives des cancers de prostate. Plusieurs travaux ont montré que la détermination d'un seuil d'ADC pour différencier les différents types de Gleason était controversée en raison du risque de chevauchement des scores de Gleason. Les valeurs d'ADC sont variables en fonction de l'hétérogénéité des individus, l'âge des patients, la température corporelle, les ROI utilisés (91) (88, 103). Litjens a montré qu'il existait des variations significatives du score ADC de la prostate périphérique d'un patient à l'autre (104). Les variations de l'ADC dépendent également de plusieurs facteurs comme le type de champ à 1.5 ou 3T, l'amplitude, la longueur, et l'intervalle entre les gradients de diffusion (indiqués par les valeurs de b), du modèle mathématique utilisé, l'ajustement de la décroissance du signal aux différentes valeurs de b (88). Thörmer et al ont montré l'influence de la valeur de b pour le calcul d'ADC (103). En effet, aux faibles valeurs de b il existe une contribution de la

perfusion capillaire (les protons se déplacent par le flux sanguin). Cette étude montre les différences significatives qui peuvent exister d'un score de Gleason à l'autre en fonction du nombre et des valeurs de b choisis. Cette variation pourrait avoir un effet sur la prédiction de l'agressivité du cancer de prostate.

5.2 – Performances : cartographie du cancer de prostate

En associant aux séquences morphologiques T2, les séquences fonctionnelles de perfusion et de diffusion, l'IRM dite multi-paramétrique permet de détecter, de localiser, d'estimer le volume des foyers tumoraux et de donner des informations sur l'agressivité tumorale.

5.2.1 – Détection

En associant ces différentes séquences, la précision de l'IRM pour la détection tumorale est de 83 à 88%. La performance de l'IRM pour la détection du cancer prostatique est corrélée au volume tumoral et au score de Gleason. Les cancers de petit volume $< 1 \text{ cm}^3$ et de score de Gleason ≤ 6 sont plus difficiles à détecter (93, 97, 105). Dans une étude récente, le taux de détection des cancers de petit volume ($0.5\text{-}1\text{cm}^3$) avec un score de Gleason ≤ 6 était de 82% alors qu'il était de 85% à volume égal pour les scores de Gleason ≥ 7 (105). De même, pour des volumes $> 1 \text{ cm}^3$, le taux de détection était de 84% pour les scores de Gleason ≤ 6 contre 87,8% pour les Gleason ≥ 7 (106). Cependant la performance de l'IRM est très variable en fonction des études. Une récente méta-analyse montre que la performance, la sensibilité, la spécificité de l'IRM pour la détection d'une lésion significative varie respectivement de 44-87%, 58-96%, et de 23-87% avec une VPN allant de 63% à 98% et une VPP de 34% à 68%. Cette variation est, pour partie, fonction de la définition de la significativité du cancer (107). Une étude récente montrait également que 28% des cancers de Gleason ≥ 7 et 28% des cancers $> 1 \text{ cm}$ n'étaient pas détectée par l'IRM. Dans cette étude la performance de l'IRM était significativement corrélée à la multifocalité, la taille tumorale, et le score de Gleason (108).

5.2.2 – Agressivité

La performance de l'IRM est corrélée au volume et à l'agressivité tumorale. Les séquences de diffusion donnent des informations sur l'agressivité tumorale. Il existe une corrélation inversement proportionnelle entre le score ADC (coefficient apparent de diffusion) et le score de Gleason : plus l'ADC est bas plus la lésion est agressive et le score de Gleason élevé (87, 88). Ces informations sont particulièrement pertinentes avant la réalisation des biopsies prostatiques ciblées afin de ne pas sous-estimer l'agressivité tumorale. Pour des lésions de volume inférieur à 1

cm³, la détection est plus faible pour les tumeurs de grade 6 ou moins, que pour celles de grade \geq 7. Pour les tumeurs de volume $> 1 \text{ cm}^3$ le grade a peu d'impact sur la détection tumorale. L'IRM permet d'éliminer une lésion agressive de haut grade ($> 5 \text{ cm}^3$ et de Gleason ≥ 7) avec une VPN de 98% et une sensibilité de 93% (109) La probabilité de non diagnostic d'un cancer significatif si l'IRM est normale est très faible ; dans une série de 599 patients, seuls 13 patients soit 2.3%, avaient une lésion significative (61).

5.2.3 – Volume

L'estimation du volume conditionne la prise en charge thérapeutique, en particulier pour la surveillance active et les thérapies focales. Il existe une corrélation satisfaisante du volume estimé en IRM et la pièce histologique, en particulier pour les volumes tumoraux $> 0,5 \text{ cm}^3$ (110). C'est l'association de la séquence T2 et des séquences fonctionnelles qui permet d'obtenir la meilleure corrélation avec une tendance à la sous-estimation du volume tumoral dans près d'un tiers des cas (32%) (111). C'est un facteur important à retenir pour l'adaptation des marges dans le cas d'une prise en charge par thérapie focale.

5.2.4 – Localisation

Il a été montré que l'IRM était un examen performant pour déterminer la localisation des lésions, en particulier pour des lésions $> 0,5 \text{ cm}^3$ (112). La connaissance de la localisation par rapport aux organes de voisinage pour la prise en charge thérapeutique est fondamentale : adaptation des marges dans le cadre d'une prostatectomie totale, choix d'un type de thérapie focale en fonction de la localisation plutôt apicale, antérieure.

5.3 – Les indications

5.3.1 – Détection du cancer de prostate, intérêt de l'imagerie avant les biopsies prostatiques

La détection tumorale avant une première ou deuxième série de biopsies est en cours d'évaluation et est une des thématiques principales de nos travaux de recherche.

La rentabilité des biopsies dites systématiques est faible, aussi bien pour la détection du cancer que pour l'estimation du volume et de l'agressivité tumorale. La sensibilité des biopsies de prostate varie de 39% à 52%, sa spécificité est approximativement de 80% (113). Le taux de détection d'une première série de biopsies varie de 17 à 21% (114). La zone transitionnelle, l'apex et la base sont des régions mal échantillonnées. L'ajout de biopsies antérieures n'améliore la rentabilité du protocole que de 2 % (115). Même en l'absence d'élément péjoratif sur les biopsies,

le risque de cancer agressif est supérieur à 30% (116) et la corrélation entre le score de Gleason obtenu sur les biopsies systématiques et celui des pièces opératoires d'une population de patients éligibles à une surveillance active a montré une sous-estimation de l'agressivité pour près du quart des patients sur les biopsies systématiques (117). Même avec un schéma de biopsies étendues, les biopsies de prostate écho-guidées ne permettent pas d'identifier correctement la lésion index (118).

Parallèlement, le dépistage du cancer de prostate a conduit au diagnostic plus fréquent de cancers localisés de petit volume et de bas grade dits « cliniquement non significatifs ». Ces cancers à faible risque évolutif représenteraient plus de 30% des cancers diagnostiqués par des biopsies systématiques (119). Le diagnostic de ces cancers dits non significatifs entraîne un traitement plus invasif que le cancer lui-même ; on parle alors de sur-traitement.

Les biopsies de prostate sont donc responsables d'un sur-diagnostic des lésions cliniquement non significatives, et d'une sous-stadification des cancers dits significatifs. Par ailleurs, ces biopsies ne sont pas dénuées d'effets secondaires parmi lesquels l'infection est la plus fréquente (120, 121).

Le challenge de l'IRM est de permettre un diagnostic précoce du cancer de prostate en prenant pour objectif la détection de lésions « significatives » (volume > 0,2-0,5 cc, score de Gleason ≥ 6) pour diriger les biopsies sur les sites considérés comme suspects plutôt que multiplier les prélèvements « à l'aveugle » (122).

Plusieurs études ont montré que les données de l'IRM étaient corrélées aux données des biopsies ciblées dans une population de patients éligibles à une surveillance active. L'absence de lésion clairement identifiable en IRM est en faveur d'un bas risque. A l'inverse la présence d'une lésion clairement identifiable en IRM est corrélée à une augmentation du score de Gleason sur les biopsies de confirmation dans cette population (88, 123). Il a été montré que cette stratégie permettait d'augmenter la détection du cancer de la prostate dans les zones mal échantillonnées par les biopsies systématisées et de cibler les prélèvements sur les zones les plus suspectes après une première série de biopsies prostatiques négatives (124). Elle permet d'avoir une meilleure estimation de la longueur tumorale et du grade de Gleason sous-estimés sur les biopsies systématiques (124, 125)

5.3.1.1 – Les biopsies ciblées : comment ?

Les biopsies ciblées peuvent être réalisées à l'aide de système de fusion d'images échographie-IRM, sous IRM, avec une échographie de contraste ou l'élastographie ou simplement avec une reconstruction mentale (126, 127).

- Fusion mentale, cognitive

Plusieurs travaux décrivent les résultats des biopsies ciblées, sensibilisées par l'IRM au moyen d'une reconstruction mentale aidée par des repères anatomiques (base, apex, calcifications, kystes, ...). La rentabilité de ces biopsies sensibilisées par l'IRM avec une reconstruction mentale est supérieure aux biopsies systématiques et était équivalente dans une étude récente, à celle des biopsies effectuées avec un système de fusion d'images avec un recalage rigide montraient un taux de détection des biopsies ciblées de 69% et de 67% pour les cancers significatifs (126). Cependant, les opérateurs étaient tous des radiologues expérimentés.

- Biopsies sous IRM

Les biopsies guidées en temps réel dans une IRM fermée à 1.5T puis 3T ont de nombreux avantages. Le principal est la précision du ciblage, avec la possibilité de réaliser des images IRM à aiguilles déployées pour en vérifier la position au niveau des cibles. Le taux de détection tumorale dans une population de patients avec au moins un antécédent de biopsies négatives était de 55.5% dans une récente série (128).

Cependant, cette technique est peu accessible en pratique courante en raison d'une faible accessibilité à l'IRM et du coût (longueur de la procédure de 45 à 120 mn, nécessité de matériaux compatibles avec l'IRM) (129). De plus, la réalisation en pratique reste fastidieuse en raison de l'étroitesse du tunnel. Pour se développer cette technique nécessiterait la commercialisation d'IRM ouvertes et la possibilité de systèmes de guidage robotisé abordable. Ces systèmes robotiques sont déjà accessibles, ils permettent la réalisation de biopsies ciblées dans le tunnel avec une précision allant de 2.5 à 5.7 mm avec cependant un temps moyen d'intervention de 90 mn(130).

- Les systèmes de fusion d'images échographie-IRM.

Le développement de logiciels de fusion entre l'échographie endo-rectale en temps réel et les images acquises en IRM, permettent de biopsier une lésion IRM sur une image échographique, ce qui permet de garder les avantages des 2 techniques. Le développement des technologies de fusion échographie-IRM permettant de cibler les zones suspectes pré-définies à l'aide d'une IRMmp a abouti à la commercialisation de plusieurs systèmes de co-registation. Leurs avantages principaux sont leur accessibilité, une quasi-absence de modification du protocole classique de biopsie, une durée de procédure à peine augmentée (131). Ces dispositifs proposent d'autres fonctionnalités intéressantes comme la possibilité de visualiser la répartition des biopsies dans le volume prostatique 3D, ou la fusion de 2 séries de biopsies pour re-biopsier une zone spécifique ou, au contraire, atteindre les zones non ciblées par la première série. Ces fonctionnalités sont

particulièrement intéressantes dans le cadre d'une surveillance active ou d'une thérapie focale. Les résultats de cette technique en terme de taux de détection de cancer sont tout à fait prometteurs avec des taux dépassant les 50% chez des patients ayant déjà eu au moins 1 à 2 séries de biopsies négatives, alors que le taux de détection d'une deuxième série de biopsies classiques écho-guidées ne dépasse pas les 20% (124).

5.3.2 – Planification thérapeutique

La cartographie tumorale obtenue peut aider à la planification du traitement :

5.3.2.1 – Avant chirurgie

En cas de tumeur de risque intermédiaire ou élevé, le siège exact de la lésion, ses contacts avec les limites de la prostate sont des éléments majeurs pour adapter le geste chirurgical, le type de dissection afin d'éviter des marges positives. Concernant l'évaluation de l'extension à la graisse, l'objectif de l'imagerie est de rechercher un franchissement étendu, les extensions focales étant du domaine de l'anatomopathologie. La fiabilité de l'IRM pour l'évaluation de l'extension à la graisse péri-prostatique et aux vésicules séminales est variable selon les études entre 53 et 95%, variabilité fonction de l'expérience du lecteur et des critères retenus (132). Les performances sont bonnes pour les extensions étendues supérieures à 1 mm (perpendiculaires à la capsule) (133).

Cependant, avec l'évolution technique et surtout l'utilisation conjointe des séquences morphologiques et fonctionnelles, les études récentes montrent une fiabilité nettement supérieure de l'IRM dans cette indication (sensibilité de 89% spécificité de 92%) et une meilleure reproductibilité inter-observateur (134). La lésion index de plus grand volume est responsable de la quasi-totalité des marges chirurgicales positives. La connaissance précise de la localisation de cette lésion par l'IRM permet d'adapter marges et modes de dissection (135).

L'IRM prostatique permet également de faire le bilan d'extension ganglionnaire dans le même temps ce qui modifie si besoin le curage ganglionnaire en cas de localisation atypique (pré-sacrée, méso-rectum).

5.3.2.2 – Avant radiothérapie

L'imagerie permet l'estimation du volume prostatique et d'effectuer son contourage. L'IRM permet d'identifier la lésion index, de détecter une extension à l'espace péri-prostatique, aux vésicules séminales, à la paroi vésicale ou rectale, et de rechercher une extension ganglionnaire pour adapter le champ d'irradiation (136).

5.3.2.3 – Avant thérapie focale.

L'association IRM et biopsies ciblées permet la sélection des patients : estimation précise du volume tumoral, de la localisation, du caractère uni ou bilatéral et de l'agressivité des lésions (Fig 4). Dans les recommandations actuelles, il n'y a plus d'indication pour des biopsies de saturation si une IRM de bonne qualité est disponible pour guider les biopsies guidées dans la sélection des patients en vue d'une thérapie focale (137). La fusion d'images échographie-IRM se développe actuellement au bloc opératoire. Elle permet un contourage précis des lésions et améliore la précision des traitements focaux (*Focal • One®*).

5.3.2.4 – Surveillance active

Avec une très haute VPN (> 97%) pour exclure une lésion cliniquement significative, l'IRM permet de mieux identifier les patients à risque de progression. L'association de l'IRM et des biopsies ciblées permet de détecter davantage de lésions dites cliniquement significatives (score de Gleason ≥ 7 ou Gleason 6 avec > 50 % de la carotte envahie) et permet ainsi l'inclusion et la surveillance des patients en surveillance active (138, 139)

5.3.3 – Imagerie de la récurrence locale

5.3.3.1 – IRM après prostatectomie totale

Il n'y a pas d'indication systématique à une imagerie en dehors d'un contexte de récurrence biochimique/clinique. L'intérêt de l'imagerie est alors d'identifier les patients avec une récurrence locale pouvant bénéficier d'un traitement de rattrapage par radiothérapie externe ou par des techniques alternatives comme l'HIFU ou la cryothérapie. L'aspect des récurrences se distingue de la fibrose postopératoire grâce aux séquences fonctionnelles. Dans une étude récente, Panebianco et al. retrouvent une sensibilité et une spécificité de 98% et 94% pour la détection d'une récurrence locale en associant la séquence morphologique et la séquence de perfusion pour une valeur de PSA moyen de 1,3 ng/ml (0,5-1,7ng/ml) et une dimension moyenne de $5 \pm 0,6$ mm (4 à 8 mm) (140). Les séquences de diffusion sont également informatives notamment avec l'utilisation de valeurs de b élevées à 3 T (supérieures à 1 000 s/mm² et pouvant atteindre 3 000 s/mm² à 3T) (140).

5.3.3.2 – IRM après radiothérapie

Il n'y pas d'indication à effectuer une imagerie en dehors d'un contexte de récurrence biochimique ou clinique. Le rôle de l'imagerie est d'identifier les patients ayant une récurrence locale pure en guidant les biopsies prostatiques et en préparant une cartographie pour les traitements de rattrapage par chirurgie ou thérapie focale (HIFU, cryothérapie). Les séquences fonctionnelles

sont particulièrement importantes après radiothérapie, les séquences morphologiques étant peu interprétables. La sensibilité et la spécificité de l'association T2 diffusion sont respectivement de 94% et de 75% pour la détection des récidives de plus de 0,4 cc dans ce contexte (141).

5.3.3.3 – IRM après thérapie focale

L'IRM a un rôle clef dans l'évaluation postopératoire et la détection des récidives à distance (137). L'IRM après thérapie focale peut être effectuée de façon précoce (dans les 10 jours) afin d'évaluer la qualité du traitement et détecter d'éventuelles complications (extension de la nécrose, paroi rectale..). L'imagerie tardive à 6 mois a pour objectif de détecter des récidives, de guider les biopsies dont la rentabilité est nettement augmentée comparativement aux biopsies systématiques et de préparer une cartographie pour une nouvelle session de traitement (142). La séquence de perfusion est la plus sensible (80%) pour la détection des récidives après HIFU et la séquence de diffusion la plus spécifique (74%) (143).

5.4 – Intérêt des scores de lecture pour stratifier le risque tumoral : Scores PI-RADS et Likert

Le score Pi-RADS (Prostate imaging reporting and Data System) est un score similaire à celui utilisé en sénologie (BI-RADS en mammographie) dans lequel un score de 1 à 5 est attribué à chaque lésion selon chaque technique mp-MRI. L'intérêt de ce score de lecture proposé par la société Européenne d'Uro-Radiologie est de permettre une standardisation des comptes-rendus et une homogénéisation des études cliniques (144 , 145). Dans une première version proposée en 2013, chacune des séquences avait la même importance, cotée de 1 à 5 ; la somme globale représentait la somme des trois scores obtenus. Une mise au point a été effectuée en 2015. En effet, chaque séquence n'a pas la même performance pour la détection des lésions, cette performance étant variable en fonction de la localisation antérieure ou périphérique des anomalies. La version 2015 prend en compte ces différences avec une pondération en fonction des séquences et de la localisation antérieure ou périphérique (146)

- **Score PI-RADS**

Score 1: très faible risque de cancer cliniquement significatif

Score 2: faible risque

Score 3: risque équivoque

Score 4: risque élevé

Score 5: risque très élevé

Cancer cliniquement significatif = Gleason $\geq 4 + 3$ et/ou lésions $\geq 0,5\text{cm}^3$ en volume

- **Le score de Likert** est un score subjectif allant de 1 à 5. Il représente l'intuition personnelle du radiologue du risque de cancer pour chaque lésion et cela indépendamment du score objectif PI-RADS

Evolution du score ESUR
Initialement T2W (5 pts) =DW-MRI (5pts) =DCE-MRI (5pts)
Actuellement T2W (5pts)=DW-MRI (5pts) DCE-MRI (0-1pt)
Zone Périphérique Séquence de diffusion > Séquence morphologique
Zone de Transition Séquence morphologique > séquence de diffusion

6 – LES BIO-MARQUEURS SANGUINS, URINAIRES ET TISSULAIRES

6.1 – Définition-techniques d'analyse des bio-marqueurs

Un bio-marqueur est une caractéristique objectivement mesurée et évaluée comme un indicateur de processus biologiques normaux ou pathologiques, ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique. Cela peut être une substance physiologique qui se présente en quantité anormale dans un fluide (sérum, urine), dans un tissu, sur une séquence d'imagerie. Les progrès réalisés dans la connaissance des modifications génomiques et moléculaires impliquées dans le processus de carcinogenèse prostatique et de croissance tumorale ont permis l'individualisation de bio-marqueurs potentiels, tant pour la détection précoce d'un cancer que pour la personnalisation des traitements. Les approches regroupées sous le terme omique (génomique, transcriptomique, protéomique), visent à exploiter cette base de connaissance afin d'étudier comment l'ensemble des gènes fonctionnent et interagissent dans les cellules et les organismes qui les portent.

De nombreux bio-marqueurs sanguins, urinaires ou tissulaires ont été développés afin de répondre à la nécessité d'adapter la prise en charge des patients et de distinguer, au sein d'une population atteinte de cancer de la prostate, les formes non agressives des formes agressives :

- marqueurs de dépistage et de diagnostic des formes précoces
- marqueurs pronostiques permettant l'évaluation de la probabilité de récurrence ou de progression tumorale
- marqueurs prédictifs de la réponse, de la résistance ou de la tolérance à un traitement

De façon générale, les marqueurs biologiques sont mesurés par des méthodes anatomo-pathologiques, biochimiques ou par biologie moléculaire. Ils sont produits aussi bien par la tumeur que par l'organisme en réponse au développement d'une tumeur.

6.2 – Les marqueurs sanguins

6.2.1 – Rapport PSA libre/total

Le PSA existe sous deux formes dans le sérum : une forme complexée et une forme libre.

Le PSA complexé est plus élevé en cas de cancer de prostate que d'hypertrophie bénigne de prostate. De ce fait, le rapport PSA libre / PSA total est suspect lorsqu'il est < 15%. Ce rapport PSA libre/total est corrélé au risque de cancer de prostate lorsque le PSA total est supérieur à 4 ng/ml. Le dosage du PSA libre est utile lorsque le PSA total reste élevé chez les patients qui ont déjà eu des biopsies prostatiques négatives.

L'association d'un PSA total évolutif et supérieur à 4 ng/ml couplé à un rapport libre/total < 15% après une première série de biopsies négatives doit faire envisager la réalisation d'une deuxième série de biopsies. .

6.2.2 – Densité du PSA

La mesure de la « densité » de PSA ajuste la concentration sérique en PSA en fonction du volume prostatique mesuré par échographie transrectale (147). Cette mesure permet de compenser les variations du PSA secondaires à l'HBP. Des études ont suggéré qu'une densité supérieure à 0,15 ng/ml indiquait un risque accru de cancer de prostate (148).

6.2.3 – Cinétique du PSA : vélocité et temps de doublement

Il existe 2 méthodes pour évaluer la cinétique du PSA : la vélocité du PSA (PSAV) et le temps de doublement du PSA (PSADT). La PSAV correspond à l'augmentation linéaire du PSA total dans le temps et s'exprime en ng/ml/an. Comme le PSA total augmente plus vite en cas de cancer que d'hyperplasie bénigne de la prostate, la PSAV est utilisée comme critère pour la détection d'un cancer. Une valeur seuil de PSAV > 0,75 ng/ml/an est souvent proposée, mais sans véritable consensus concernant le nombre de dosages et le délai à respecter entre ces dosages. Le PSADT correspond à l'augmentation exponentielle du PSA (inverse de la demi-vie du PSA) et s'exprime en mois. Le PSADT est un facteur pronostique important, souvent utilisé chez les patients en cours de surveillance ou présentant une récurrence biologique après traitement curatif. Plus le PSADT est court, plus la maladie est considérée comme agressive et à risque de progression.

6.2.4 – L'index PHI (Prostate Health Index)

Son principe repose sur la connaissance de la biologie du PSA, en particulier de sa synthèse à partir du pré-pro-PSA, qui en est une forme inactive dans la lumière spermatique. Le pro-PSA est obtenu après séparation de la séquence leader, excrété à l'extérieur de la cellule épithéliale et activé en PSA par clivage de son pro-peptide par la kallikréine de type 2 [10]. Le PSA peut être ré-inactivé par protéolyse et circuler sous forme libre. En cas de cancer, l'altération de la membrane basale facilite la diffusion du pro-PSA dans le compartiment sanguin, ce qui élève le taux sérique du pro-PSA et du PSA lié, et diminue celui du PSA libre : le dosage de ces trois formes intervient dans l'index PHI.

L'index PHI a été essentiellement développé et validé pour prédire le risque de cancer prostatique lors des biopsies ; sa performance a été démontrée en termes d'amélioration de la sensibilité et de la spécificité clinique de détection du cancer de la prostate par rapport au PSA total ou au %PSA libre. Sa principale indication serait la réduction du nombre de biopsies négatives inutiles notamment chez les hommes de plus de 50 ans pour lesquels il existe une suspicion clinique (toucher rectal positif) et/ ou biologique (élévation du PSA entre 2 et 10 ng/mL). L'index PHI contribuerait ainsi à l'augmentation significative de la spécificité clinique par rapport au PSA total ou au % PSA libre et à une amélioration de la détection des cancers, en particulier des cancers agressifs (score de Gleason > 7) (149). L'index PHI a reçu l'approbation de l'EMA (European Medicine Agency) et de la FDA pour la détection de cancer de la prostate chez les hommes âgés de 50 ans ou plus avec un toucher rectal normal et une concentration de PSA total entre 4 et 10 ng/mL (150).

6.2.5 – 4Kscore prostate cancer test™=fPSA/PSAt;Intact-PSA;hk2

Le 4Kscore™ est un score obtenu à partir d'un algorithme combinant :

- les mesures, dans un échantillon sanguin, de 4 kallikréines impliquées dans le cancer de la prostate : le PSA total, le PSA libre, le PSA intact et hk2 ; ces 2 dernières étant mesurées à l'aide du test OPKO ;
- les paramètres clinico-pathologiques conventionnels tels que l'âge, le résultat du toucher rectal et la réalisation ou non d'une biopsie antérieure.

Les concentrations du PSA total et du PSA libre sont mesurées à l'aide d'un kit approuvé par la FDA (Roche™ Cobas® instrument and Elecsys® assays).

Les indications revendiquées du test sont les suivantes :

- « diminution du nombres de biopsies inutiles » ;
- « Choix thérapeutique entre surveillance active ou traitement si suspicion d'un cancer agressif (score de Gleason ≥ 7) ».
- le test est préconisé chez « des patients avec un cancer de la prostate non confirmé, candidats à une première biopsie ou après une biopsie négative ».

6.3 – Les marqueurs urinaires : le Score PCA3 et ERG

6.3.1 – PCA3

Le gène PCA3 (Prostate Cancer gene 3) est un gène 100 fois plus exprimé par les cellules prostatiques tumorales qu'épithéliales saines (151). PCA3 est un gène non codant exprimé exclusivement par le cancer de la prostate. L'ARNm du PCA3 est dosé dans les urines après massage prostatique. Un score est établi en faisant le rapport de l'ARNm du PCA3 et du PSA urinaire. Un score supérieur à 35 serait prédictif du cancer de la prostate sur les biopsies. Des résultats prometteurs ont été rapportés pour la détection du cancer avec une meilleure sensibilité et spécificité que le PSA (152). Ce marqueur pourrait avoir un intérêt chez les patients ayant une première série de biopsies négatives : le score PCA3 serait supérieur aux autres marqueurs (PSAT, PSAL/T et PSAV) pour réduire le risque d'une seconde série inutile (153). Ce bénéfice disparaissait à partir de deux séries de biopsies négatives. Le dosage du PCA3 n'est pas recommandé en pratique courante, car il est coûteux, peu diffusé et son bénéfice clinique reste à définir

6.3.2 – Les Gènes de Fusion TMPRSS2 : ERG

Il s'agit d'un autre test urinaire, basé sur l'analyse de l'ARN urinaire du gène de fusion TMPRSS2 : ERG (154). En combinaison avec le OCA3 il a été montré que ces tests augmentaient la prédiction tumorale d'un cancer de haut grade sur les biopsies. Cependant son rôle dans la prédiction de l'agressivité du cancer de prostate reste à définir (155).

6.3.3. Autre test urinaire :

Un test urinaire regroupant l'analyse de 3 gènes (HOXC6, TDRD1, DLX1) a montré une bonne performance (AUC 0.77 ; 95% CI, 0.71-0.83) pour la prédiction d'un Gleason ≥ 7 sur les biopsies prostatiques (156).

6.4 – Les marqueurs tissulaires

Plusieurs biomarqueurs tissulaires ont été mis au point ces dernières années, parmi ceux-ci le test Prolaris qui a été validé par des études scientifiques à grande échelle.

6.4.1 – Prolaris® (Cell Cycle Progression ou CCP score)

Le test Prolaris® permet l'analyse par RT-PCR quantitative de l'ARN correspondant à l'expression de 46 gènes. La signature comprend 31 gènes liés au cancer et 15 gènes de référence. Le niveau d'expression de ces 46 gènes est incorporé dans un algorithme qui permet de calculer un score, le CCP, variable continue entre -3,0 et 7,0 ; plus ce score est élevé plus le pronostic est péjoratif. Les échantillons tissulaires peuvent être prélevés par biopsie à l'aiguille fine (idéalement sur les biopsies ciblées) ou sur pièce de prostatectomie (sur les cibles identifiées) puis fixés sur des blocs de paraffine.

Ce test a été développé en 2011 par l'équipe de Cuzick en tant que marqueur pronostique des métastases précoces chez les patients atteints de cancer de la prostate ayant eu une prostatectomie et dans le but d'améliorer la sélection des candidats à la surveillance active (157).

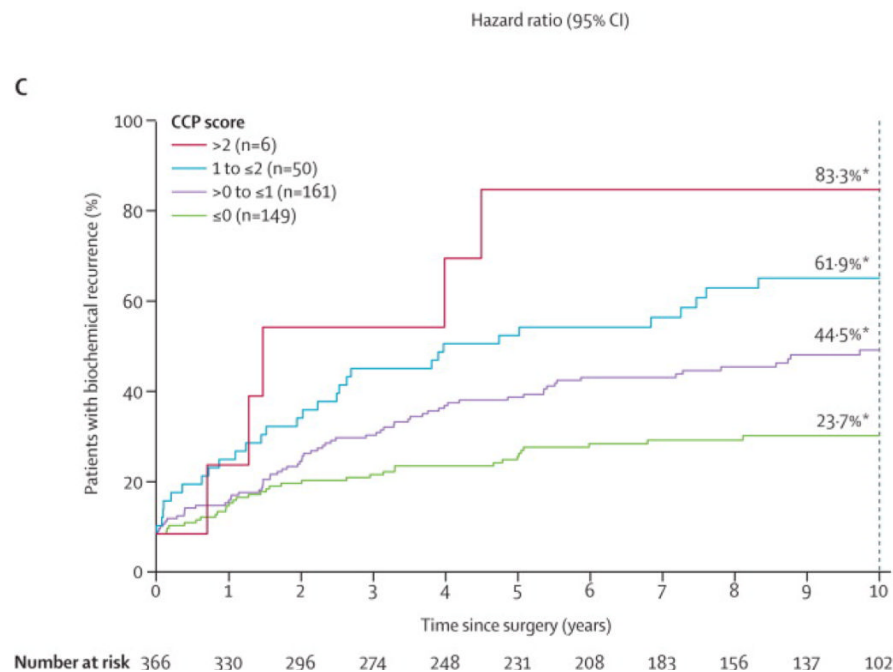
Les études de validation du test, nombreuses et sur des cohortes significatives de patients. Ces études ont porté sur la capacité du test à prédire la récurrence biochimique, la survenue de métastases et la mortalité spécifique du cancer de la prostate à 10 ans.

- CCP score : Récurrence biochimique après chirurgie ?

Le score CCP a été évalué rétrospectivement chez une cohorte de 336 patients ayant bénéficié d'une prostatectomie radicale (fig-9) (157). Le CCP et le taux de PSA ressortaient comme facteurs pronostiques indépendants les plus statistiquement significatifs parmi le score de Gleason, l'atteinte ganglionnaire et les stades pathologiques en terme de récurrence biochimique après

prostatectomie à 10 ans. Toutefois, cette significativité du CCP n'était pas observée dans le groupe de patients à risque intermédiaire (Gleason >6 et taux PSA >10 ng/mL) (157). Une autre étude ultérieure a rapporté des résultats identiques pour une cohorte de patients ayant eu une prostatectomie (158).

Fig-9 : Analyse du CCP score dans la cohorte prostatectomie radicale d'après (157).



Ligne verte (149 patients) corresponds CCP score < 0,

Ligne bleue (50 patients) corresponds to $1 < \text{CCP} < 2$

Ligne violette (161 patients) corresponds to $0 < \text{CCP} < 1$

Ligne rouge (6 patients) corresponds to CCP score > 2

Pour ces groupes, le taux de récidence à 10 ans était respectivement (%) : 23.7, 44.5, 61.9 et 83.3.

- CCP score : Mortalité spécifique du cancer de la prostate à 10 ans ?

Le score CCP a été évalué sur des prélèvements chirurgicaux, dans une étude rétrospective, chez une cohorte de 337 patients diagnostiqués fortuitement par résection trans-urétrale de la prostate et ayant reçu un traitement conservateur (157). En analyse multivariée, les taux de PSA et l'expression du Ki67, le CCP et le taux de PSA ressortent comme les seuls facteurs pronostiques indépendants statistiquement significatifs associés à la mortalité spécifique du cancer de la prostate à 10 ans.

- CCP score : Récidive biochimique après radiothérapie ?

Environ 30% des patients, avec un cancer de la prostate et traités par radiothérapie, ont une progression biochimique. L'objectif serait d'identifier ces patients au diagnostic de façon à adapter le traitement, en proposant des traitements plus agressif. Une étude rétrospective évalue la valeur pronostique du score CCP chez les patients avec un cancer de la prostate confirmé sur biopsie et traités par radiothérapie externe (159). Sur la période allant jusqu'à 10 ans après radiothérapie, le CCP ne semble pas prédire la progression biochimique de façon linéaire. Durant les 5 premières années suivant la radiothérapie, le score CCP présente une valeur pronostique de la progression biochimique qui est plus importante que celle durant les 5 à 10 ans après radiothérapie.

- Comparaison au nomogramme existant : Le score de CAPRA

La valeur ajoutée du test par rapport au score CAPRA a été évaluée dans une cohorte de 413 patients avec un cancer localisé de la prostate ayant eu une prostatectomie radicale. Le score CCP semble faiblement mais significativement corrélé au score CAPRA ($r=0,21$; $p<0,001$) suggérant une information différente et indépendante apportée par le CCP (158).

Le score CCP semble re-classifier surtout les patients classés par le score CAPRA comme étant à risque clinique faible (CAPRA ≤ 2) et, à moindre mesure, les patients à risque clinique intermédiaire ou élevé selon CAPRA (≥ 3). Indépendamment du score CAPRA, le CCP reste significativement discriminant ($p<0,001$), notamment dans les valeurs extrêmes. En effet, aucun patient avec un score CCP <-1 n'observe une progression biochimique à 5 ans alors qu'en cas de CCP >1 , 50% des patients récidivent à 5 ans, y compris ceux avec un score CAPRA de « bon pronostic » (0-2) (158).

6.4.2 – Oncotype DX® (Genomic Prostatic Score ou GPS score)

Oncotype DX® « Prostate Cancer Assay » permet l'analyse simultanée par RT-qPCR de l'ARNm correspondant à l'expression de 17 gènes. La signature comprend 12 gènes liés au cancer et 5 gènes de référence. Le niveau d'expression de ces 17 gènes est incorporé dans un algorithme qui permet de calculer un score, le « Genomic Prostate Score » ou GPS, variable continue, allant de 0 à 100 unités ; plus ce score est élevé, plus le pronostic est péjoratif. Les échantillons tissulaires sont prélevés par biopsie à l'aiguille fine (taille de la tumeur < 1 mm) puis fixés sur des blocs de paraffine. Les analyses sont effectuées aux États-Unis au niveau d'une seule plateforme accréditée.

Le GPS score a été développé par l'équipe de Cooperberg comme marqueur d'agressivité du cancer de prostate pour optimiser la prise en charge des cancers de prostate localisés. Il serait particulièrement intéressant pour les patients candidats à une surveillance active.(160)

6.4.3 – Decipher™ (Genomic Classifier)

Decipher™ « Genomic Classifier ou GC » permet l'analyse de l'ARN correspondant à l'expression de 22 gènes sélectionnés par « microarray » (sur puces). La signature comprend 16 gènes liés au cancer et 6 gènes de référence. Le niveau d'expression de ces 22 gènes est incorporé dans un algorithme qui permet de calculer un score, le GC, variable continue entre 0 et 1 ; plus ce score est élevé, plus le pronostic est péjoratif (161). Les gènes étudiés sont impliqués dans la prolifération, la migration cellulaire, l'adhésion, la mortalité cellulaire, la voie de signalisation des androgènes (162). Les échantillons tissulaires sont prélevés sur pièce de prostatectomie puis fixés sur des blocs de paraffine. Les analyses sont effectuées aux États-Unis au niveau d'une seule plateforme.

Il a été montré que ce test augmentait la performance de la prédiction d'une évolution métastatique après prostatectomie, ou de la récurrence biologique.

6.4.4 – Ki67

La protéine Ki67 qui est exprimée tout au long du cycle cellulaire (phase G1 tardive, phase S, G2 et M) et de façon spécifique (absence en phase G0) est un marqueur de choix de la fraction totale de cellules tumorales en prolifération (163 , 164).

Depuis la description de l'antigène Ki67 (165), l'utilisation de plusieurs anticorps a été préconisée, dont le plus populaire est le MiB1, qui présente l'avantage de révéler la présence de la protéine Ki67 sur du matériel inclus en paraffine (166).

II – OBJECTIFS DES TRAVAUX

L'objectif des travaux de cette thèse est d'évaluer exclusivement le rôle de l'IRM fonctionnelle et anatomique comme marqueur non invasif du cancer de prostate en la corrélant aux bio-marqueurs pronostiques cliniques, biologiques, histologiques et moléculaires du cancer de prostate et d'établir sa place dans la stratégie diagnostique du cancer de prostate.

Nous avons souhaité répondre à 5 questions principales :

- 1) L'IRM est-elle capable de stratifier le risque tumoral à partir des scores de lecture actuellement disponibles ?
- 2) L'association de l'IRM et des biopsies ciblées permet-elle d'identifier les formes significatives des cancers de prostate ? Est-on capable, avec des prélèvements ciblés par l'IRM, de détecter ces cancers significatifs ?
- 3) Quels sont les bio-marqueurs actuellement disponibles du cancer de prostate ?
- 4) L'IRM est-elle capable de prédire l'agressivité tumorale définie par l'analyse histologique et moléculaire des pièces opératoires ?
- 5) L'IRM est-elle un meilleur marqueur prédictif de l'agressivité tumorale que les biopsies prostatiques ? L'information fournie par l'IRM permet-elle de mieux apprécier l'agressivité des cancers définie par l'analyse histologique, immuno-histochimique et moléculaire des pièces opératoires, que les données obtenues à partir des prélèvements biopsiques systématiques ?

III – RESULTATS

1 – Place de l’IRM avant les biopsies prostatiques : intérêt et performances des scores cliniques pour la détection des cancers significatifs

Dans cette étude, nous avons voulu évaluer la place de l’IRM multiparamétrique (mp) comme outil diagnostique du cancer de prostate et, en particulier, sa capacité à stratifier le risque tumoral avant la première série de biopsies.

Pour cela, nous avons évalué, dans une étude multicentrique, la performance des scores de lecture (PI-RADS et Likert) pour la détection des cancers significatifs de prostate à partir d’une cohorte de patients ayant bénéficié d’une IRM avant une première série de biopsies.

Résumé

Objectif

Comparer la performance diagnostique du score PI-RADS et du score de Likert en IRMmp pour la détection du cancer prostatique avant une première série de biopsies prostatiques.

Matériel et méthode

Etude prospective multicentrique de 118 patients, avec un toucher rectal normal et une élévation du taux de PSA entre 4 et 20 ng/mL, adressés pour une première série de biopsies prostatiques, et avec une cible classée Likert score ≥ 3 sur l’IRMmp. Des biopsies ciblées et systématiques étaient réalisées. Le seuil pour proposer les biopsies prostatiques était obtenu par le test statistique de Youden J et était testé sur la totalité de la série pour valider sa performance. La variabilité inter-observateur était analysée sur 50 dossiers par le test statistique « weighted k ».

Résultats

Il y avait une corrélation entre les scores PI-RADS élevés et la présence de cancer sur les biopsies. Le pourcentage de biopsies positives augmentait parallèlement avec le score PI-RADS. Pour les scores de 3-5 le pourcentage de biopsies positives était de 2.3%, pour les scores de 6 à 8, le pourcentage était à 5.8%, pour un score à 9-10 de 24.7%, pour un score de 11-12 de 51.8% et pour un score de 13-15 il était de 72.1% ($p < 0.0001$). Pour un seuil de score PI-RADS de 9 ou plus, la sensibilité était de 86.6%, la spécificité de 82.4%, la valeur prédictive positive de 96.5% et la performance de 83.2%. Les résultats respectifs pour le score de Likert de 3 étaient de 93.8%, 73.6%, 44.3%, 98.1% et 73.3%. La reproductibilité intra-observateur était bonne pour le score de Likert ($k=0.80$) et le score PI-RADS ($k=0.73$).

Conclusion

Le score PI-RADS permet de stratifier le risque de biopsies positives pour des patients ayant un toucher rectal normal, une élévation du PSA, et dans le cadre d'une première série de biopsies.

Il n'y avait pas de différence significative de la performance des scores PI-RADS et Likert pour la détection des cancers de la zone périphérique.

Note: This copy is for your personal non-commercial use only. To order presentation-ready copies for distribution to your colleagues or clients, contact us at www.rsna.org/rlnarights.

Prostate Imaging Reporting and Data System and Likert Scoring System: Multiparametric MR Imaging Validation Study to Screen Patients for Initial Biopsy¹

Raphaëlle Renard-Penna, MD
Pierre Mozer, MD, PhD
François Cornud, MD
Nicolas Barry-Delongchamps, MD
Eric Bruguière, MD
Daniel Portalez, MD
Bernard Malavaud, MD, PhD

Purpose:

To compare the diagnostic performance of the magnetic resonance (MR) imaging-based Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) and a Likert scale in the detection of prostate cancer in a cohort of patients undergoing initial prostate biopsy.

Materials and Methods:

This institutional review board–approved two-center prospective study included 118 patients with normal digital rectal examination (DRE) results but elevated prostate-specific antigen (PSA) levels (4–20 ng/mL) who were referred for initial prostate biopsies and had one suspicious (Likert scale score, ≥ 3) focus at prebiopsy 1.5-T multiparametric MR imaging performed with T2-weighted, diffusion-weighted [DW], and dynamic contrast material–enhanced imaging. Targeted core biopsies and random systematic core biopsies were performed. The elementary unit for analysis was the core. Relationships were assessed by using the Mann-Whitney *U* test. Yates corrected and Pearson χ^2 tests were used to evaluate categorical variables. A training set was randomly drawn to construct the receiver operating characteristic curves for the summed PI-RADS scores and for the Likert scale scores. The thresholds to recommend biopsy were obtained from the Youden *J* statistics and were tested in the remaining validation set in terms of predictive characteristics. Interobserver variability was analyzed by using weighted κ statistics in a random set of 50 patients.

Results:

Higher T2-weighted, DW, and dynamic contrast-enhanced imaging PI-RADS scores were observed in areas that yielded cancer-positive cores. The percentage of positive cores increased with the sum of scores aggregated in five classes as follows: For summed PI-RADS scores of 3–5, the percentage of positive cores was 2.3%; for scores of 6–8, it was 5.8%; for scores of 9 or 10, it was 24.7%; for scores of 11 or 12, it was 51.8%; and for scores of 13–15, it was 72.1% (*P* for trend, $< .0001$). For the threshold of summed PI-RADS scores of 9 or greater, sensitivity was 86.6%, specificity was 82.4%, the positive predictive value was 52.4%, the negative predictive value was 96.5%, and accuracy was 83.2%. The respective data for Likert scale scores of 3 or greater were 93.8%, 73.6%, 44.3%, 98.1%, and 73.3%. Good interobserver agreement was observed for the Likert scale ($\kappa = 0.80$) and the summed PI-RADS ($\kappa = 0.73$) scoring systems.

Conclusion:

PI-RADS provided the site-specific stratified risk of cancer-positive cores in biopsy-naïve men with normal DRE results and elevated PSA levels. There was no significant difference between summed PI-RADS scores of 9 or greater and Likert scale scores of 3 or greater in the detection of cancer in the peripheral zone.

¹ From the Departments of Radiology (R.R.) and Urology (P.M.), Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France; Department of Radiology, Hôpital Cochin, Paris, France (F.C., N.B.); and Departments of Radiology (E.B., D.P.) and Urology (B.M.), Institut Universitaire du Cancer, 1 avenue Irène Joliot Curie, 31059 Toulouse Cedex 9, France. From the 2013 RSNA Annual Meeting. Received February 6, 2014; revision requested March 19; revision received June 19; accepted July 8; final version accepted October 22. Address correspondence to B.M. (e-mail: malavaud.bernard@iut-oncopole.fr).

© RSNA, 2015

© RSNA, 2015

Widespread prostate-specific antigen (PSA) testing and random sampling of the prostate gland by means of transrectal ultrasonographically (US)-guided biopsy (1) were instrumental in establishing prostate cancer as the most prevalent cancer in male patients in the United States, with more than 240 000 new cases expected in 2013 (2). As acknowledged by the American Urological Association and the European Association of Urology (3,4) this paradigm also resulted in the incidental detection of a silent reservoir of well-differentiated small-volume

cancers of marginal clinical importance (5). Because multiparametric magnetic resonance (MR) imaging allows noninvasive evaluation of the anatomy, angiogenesis, and cell density of the prostate gland (6,7), it could shift the paradigm from random sampling of the gland to targeted biopsies directed at clinically important cancers (8).

One major impediment to the promotion of multiparametric MR imaging is the lack of standardization in the expression of results (9). The European Society of Urogenital Radiology (ESUR) proposed use of the MR Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) (10), while the PREDICT (Prostate Diagnostic Imaging Consensus Meeting) panel recommended use of the five-point Likert scale (9). Both systems reflected experts' opinions, as evidence-based recommendations could not yet be formulated.

Another limitation is that cancer detection is traditionally assessed on a patient-by-patient basis, where the absence of cancer can be suspected but not demonstrated in patients with negative transrectal US-guided biopsy results, while minute correlations between pathologic and multiparametric MR imaging findings are possible in other patients who undergo resection and whole-mount step-section pathologic examination, amounting to a classic verification bias. To deal with this problem, we took advantage of a commercial MR imaging-transrectal US fusion technology (11–13) that provides records of the spatial distribution of the cores within the prostate volume in the three-dimensional (3D) transrectal US and multiparametric MR imaging archives (11).

Because most studies included patients with repeat biopsies who were

likely to differ in terms of cancer prevalence, volume, and Gleason score from patients undergoing initial biopsy (14–16), we sought to compare the performance of the PI-RADS and a Likert scale in cancer detection in a cohort of patients undergoing initial prostate biopsy.

Materials and Methods

Patients

This prospective study, which was approved by the Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre Mer, Bordeaux, France (CPP-DC2011/37), was conducted at two academic institutions. Informed consent was obtained from all patients.

Inclusion criteria were as follows: From June 2011 to December 2012, patients who were referred for initial biopsies for elevated PSA levels (4–20 ng/mL) without findings suggestive of cancer at digital rectal examination (DRE) and who were offered multiparametric MR imaging. That is the diagnostic

Advances in Knowledge

- The yield of biopsies increased proportionally to T2-weighted, diffusion-weighted, and dynamic contrast-enhanced MR imaging PI-RADS scores; as thresholds, summed PI-RADS scores of 9 or greater and Likert scale scores of 3 or greater exhibited negative predictive values of more than 96% and positive predictive values of 52.4% and 44.3%, respectively.
- We did not demonstrate a significant difference between PI-RADS and Likert scoring in the detection of cancer in the peripheral zone (odds ratios for summed PI-RADS scores ≥ 9 and Likert scale scores ≥ 3 , 29.5 [95% confidence interval {CI}: 20.1, 41.9] and 32.9 [95% CI: 21.3, 50.7], respectively).
- Significantly higher PI-RADS scores were demonstrated in cores with summed Gleason scores of 7 or greater (12.7 ± 2.9 [standard deviation] vs 11.3 ± 3.3 , $P = .0009$), and incremental PI-RADS scores were correlated with the length of cancer ($r = 0.42$, $P < .0001$).
- Both the Likert scale and the summed PI-RADS scoring systems showed good agreement between observers (weighted κ scores: 0.80 and 0.73, respectively).

Implication for Patient Care

- The results of the present study therefore support the role of multiparametric MR imaging in the initial evaluation of clinically suspected prostate cancer, where it could facilitate the detection of clinically important cancer foci.

Published online before print

10.1148/radiol.14140184 Content codes: GU MR

Radiology 2015; 000:1–11

Abbreviations:

ADC = apparent diffusion coefficient
AUC = area under the ROC curve
CI = confidence interval
DICOM = Digital Imaging and Communications in Medicine
DRE = digital rectal examination
DW = diffusion weighted
ESUR = European Society of Urogenital Radiology
PI-RADS = Prostate Imaging Reporting and Data System
PSA = prostate-specific antigen
ROC = receiver operating characteristic
3D = three-dimensional

Author contributions:

Guarantors of integrity of entire study, R.R., F.C., D.P., B.M.; study concepts/study design or data acquisition or data analysis/interpretation, all authors; manuscript drafting or manuscript revision for important intellectual content, all authors; manuscript final version approval, all authors; literature research, R.R., P.M., F.C., N.B., E.B., B.M.; clinical studies, R.R., P.M., F.C., E.B., D.P., B.M.; experimental studies, P.M., F.C., N.B., E.B., D.P.; statistical analysis, F.C., E.B., B.M.; and manuscript editing, R.R., P.M., F.C., E.B., D.P., B.M.

Conflicts of interest are listed at the end of this article.

pathway proposed after negative biopsy results to patients in whom there is persistent clinical suspicion of prostate cancer (4).

Patients with a single focus of suspicion at multiparametric MR imaging (defined by a score ≥ 3 on the five-point Likert scale [9]) were offered protocol biopsies consisting of two or three targeted cores plus 12 random systematic cores obtained at the same session by using a deformable transrectal US-MR imaging image fusion system for biopsy guidance. Patients with suspicious findings at DRE, in whom the American Urological Association and the European Association of Urology guidelines recommend that additional cores should be obtained from the DRE suspect area (3,4), were excluded from the study.

Multiparametric MR Imaging

The MR imaging pulse sequences used followed the ESUR prostate MR imaging guidelines (10) and the guidelines of a European consensus meeting on multiparametric MR imaging (17). Table 1 provides an ESUR- and START Consortium-compliant (18) description of the protocol. All patients were imaged in the supine position with a 1.5-T system, without an endorectal coil. Fast spin-echo T2-weighted images were first acquired in three planes. DW imaging with multiple b values and apparent diffusion coefficient (ADC) mapping were performed in the same planes as the T2-weighted sequences. Fat-saturated T1-weighted fast-field-echo images (echo-planar imaging) with a temporal resolution of 8.5–15 seconds were acquired before and after a bolus injection (20 mL/18 sec) of gadoterate meglumine (Dotarem; Guerbet, Aulnay-Sous-Bois, France).

Prebiopsy MR Image Analysis

The objective was to validate inclusion (single lesion with a Likert scale score ≥ 3) before protocol biopsies. Multiparametric MR imaging data were analyzed at workstations (institution 1: MR Workspace, Syngovia Siemens Healthcare, Erlangen, Germany; institution 2: Extended WorkSpace, Phillips

Table 1

ESUR Recommendation-compliant Description of Multiparametric MR Imaging Protocol

Parameter	Institution 1										Institution 2			
	T2-weighted Axial Sequence	T2-weighted Sagittal Sequence	T2-weighted Coronal Sequence	DW Imaging	Dynamic Contrast-enhanced Imaging	T2-weighted BLADE T2-weighted BLADE Axial Sequence	T2-weighted BLADE T2-weighted BLADE Sagittal Sequence	DW Imaging	Contrast-enhanced Imaging	VIBE Dynamic Contrast-enhanced Imaging	T2-weighted BLADE T2-weighted BLADE Axial Sequence	T2-weighted BLADE T2-weighted BLADE Sagittal Sequence	DW Imaging	Contrast-enhanced Imaging
Section thickness/gap (mm)	2.5/1	2.5/1	2.5/1	5.0/5	4.2/0	2.5/0.8	3.5/0.4	3/0.6	3					
Phase-encoding direction	Right to left	Head to foot	Right to left	Anteroposterior	Right to left	Anteroposterior	Anteroposterior	Anteroposterior	Anteroposterior	Anteroposterior	Anteroposterior	Anteroposterior	Anteroposterior	Anteroposterior
Repetition time (msec)	4582	4576	4582	2494	8.9	3120	3120	4000	4.65					
Echo time (msec)	120	120	120	77	4.2	127	119	63	2.15					
Field of view	190 × 190	190 × 190	190 × 190	350 × 302 × 120	160 × 150	200 × 200	200 × 200	220 × 220	208 × 210					
Acquisition matrix	252 × 187	282 × 189	252 × 187	116 × 100	116 × 100	320 × 320	320 × 320	174 × 260	178 × 224					
Acquired voxel size	0.75 × 1	0.75 × 1	0.75 × 1	3.02 × 3.03 × 5	1.25 × 1.31 × 8.4	0.6 × 0.6	0.6 × 0.6	0.8 × 0.8	0.9 × 0.9					
Reconstructed voxel size	0.66 × 0.66 × 2.5	0.59 × 0.59 × 2.5	0.66 × 0.66 × 2.5	1.82 × 1.84 × 5	0.63 × 0.63 × 4.2	0.6 × 0.6 × 2.5	0.6 × 0.6 × 3.5	0.8 × 0.8 × 3	0.9 × 0.9 × 3					
b Values (sec/mm ²)	1	1	1	7	15 (15.4 sec/sequence)	1	1	50, 400, 1000	1					
No. of repetitions	17	17	17	7	15 (15.4 sec/sequence)	24	24	4, 7, 13	1					
Turbo factor	2	2	2	2	3	3	3	3	3					
Acquisition duration	2 Min 31 sec	1 Min 50 sec	2 Min 31 sec	2 Min 07 sec	3 Min 51 sec	3 Min 45	3 Min 13	5 Min	4 Min 07 sec					
Flip angle (degrees)	90	90	90	90	17	150	150	90	10					

Note.—Institution 1 (Touhou) used a 1.5-T MR imaging unit (Achieva; Philips Medical Systems, Best, the Netherlands) with a 16-channel torso receive coil; Institution 2 (Paris) used a 1.5-T MR imaging unit (Aera; Siemens, Erlangen, Germany) with a 16-channel PFA receive coil. All patients received 1 mg gadopentetate intravenously. An endorectal coil was not used. BLADE = periodically motion compensated parallel lines with enhanced reconstruction (PROPELLER) in Siemens MR units; DW = diffusion weighted; VIBE = volumetric interpolated breath-hold examination.

Healthcare, Best, the Netherlands) by one senior radiologist (R.R. or D.P., both with > 10 years of experience in prostate MR imaging) who was blinded to the PSA data.

Pulse sequence images were analyzed independently and were scored according to the Likert scoring system (10). Focal signal decrease was first evaluated from base to apex on axial T2-weighted transverse sections, taking into account the zonal anatomy of the gland. Suspicious foci were then evaluated at DW sequences as areas showing restricted diffusion on axial transverse ADC maps and high signal intensity on high-*b*-value images. Focal enhancement after contrast medium injection was viewed on axial transverse dynamic contrast material-enhanced images. Regions of interest were manually drawn around areas of suspicion on the dynamic contrast-enhanced images to obtain perfusion curves.

MR Imaging/3D Real-time US Fusion-guided Biopsy

Elastic fusion registration and MR imaging-guided transrectal biopsies were performed by using a commercially available U.S. Food and Drug Administration-approved MR imaging/3D transrectal US fusion-guided system (Urostation; Koelis, LaTronche, France) shown to allow precise 3D transrectal US targeting of a predefined location, recording of the core spatial location, and, ultimately, fusion of MR imaging-Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) archives and transrectal US images (11,19–21).

Briefly, MR imaging data were loaded in the Koelis workstation to achieve segmentation of the prostate volume (19). Regions of interest were superimposed on areas that were suspicious at multiparametric MR imaging. Immediate prostate 3D transrectal US reconstruction was performed from one axial and two oblique acquisitions by using a motorized 3D end-fire endorectal probe (HD9; Philips Medical Systems, Best, the Netherlands). Three-dimensional transrectal US and MR imaging reconstructions were finally registered by means of an algorithm that controls

the prostate deformations and changes in position at the time of transrectal US and biopsy (11).

Given the rigid attachment of the biopsy guide to the probe, the position of a presumptive core could be modeled from the position of the probe. Repeated 3D transrectal US acquisitions then allowed modeling of the spatial distribution of a simulated core in relation to the target within the prostate volume. This function was systematically used for targeted cores to optimize the position of the probe before firing the biopsy gun.

Two targeted cores were obtained, followed by 12 sextant-random systematic laterally directed cores with no systematic transition zone cores. A third targeted core was obtained when the first two did not provide an adequate sample. For all cores, 3D transrectal US acquisition was repeated with the needle in situ to register its precise location within the prostate volume. At the end of the procedure, all cores, numbered consecutively, were referenced to the MR imaging and 3D transrectal US archives (Fig 1).

Procedures were performed in conjunction by a senior radiologist in charge of target definition and prostate contouring (R.R. or D.P.) and a senior

urologist (B.M. or P.M., both with > 20 years of experience in transrectal US-guided biopsy and > 200 fusion biopsies) who obtained the targeted and random biopsy cores. Cores were numbered and referred in microcassettes for pathologic examination by dedicated uropathologists who evaluated on a core-by-core basis the presence and length of cancer, as well as the Gleason primary and secondary grades.

Postprocedure Analysis

To acknowledge the diversity of multiparametric MR imaging features within the volumes sampled by random cores and the potential variations in accuracy for targeted cores, multiparametric MR imaging scores were assessed after the procedure on a core-by-core basis. To that purpose, the Koelis workstation was used to register the spatial distribution of the cores within the multiparametric MR imaging DICOM archives (19). The multiparametric MR imaging features of the volumes sampled by the individual cores were then characterized at the corresponding workstation according to the PI-RADS system and the Likert scale (9,10) by a radiologist who was blinded to the pathologic results (R.R., D.P., E.B., or F.C., all with > 10 years

Figure 1

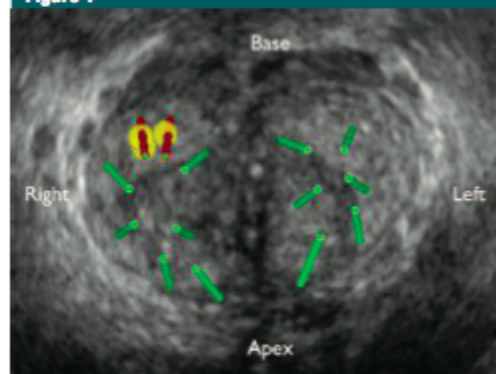


Figure 1: Three-dimensional transrectal US fused image shows the location in the 1a sector of a suspicious focus (yellow; summed PI-RADS score at multiparametric MR imaging, 14) that was targeted by two targeted (red) cores in complement to 12 random (green) systematic cores in a 61-mL prostate.

of experience in prostate MR imaging). Likert scale scores were defined as follows: A score of 1 indicated clinically important disease was highly unlikely to be present; a score of 2, clinically important cancer was unlikely to be present; a score of 3, the presence of clinically important cancer was equivocal; a score of 4, clinically important cancer was likely to be present; and a score of 5, clinically important disease was highly likely to be present. Cores were also annotated in terms of location in one of the 16 sectors in the European consensus panel diagram (17).

Interobserver Agreement in Likert and PI-RADS Scores

Data in a random set of 50 patients (25 per institution) were drawn and scored independently by two radiologists (R.R. and D.P.) to evaluate interobserver variability.

Statistical Analysis

We present means and standard deviations or 95% confidence intervals (CIs) for continuous variables and percentages for categorical variables.

The elementary unit for analysis was the core, annotated with pathologic and multiparametric MR imaging characteristics assessed after the procedure. The relationship between scores and biopsy results was then assessed by using the nonparametric Mann-Whitney *U* test. Yates corrected and Pearson χ^2 tests were used to evaluate the association between categorical variables. All *P* values were two sided. The level for statistical significance was set at *P* < .05.

A training set of two-thirds of the study population was randomly drawn to construct the empiric receiver operating characteristic (ROC) curves of the multiparametric MR imaging score systems. The thresholds to recommend a biopsy were estimated from the Youden *J* statistics (sensitivity + specificity - 1) and were tested in terms of diagnostic performance in the remaining third of the population.

The characteristics of positive cores were compared according to the above-defined thresholds. Adverse pathologic

features in a core were defined according to Harnden et al (22) (cancer length < 3 mm and no Gleason pattern 4 or 5 vs cancer length \geq 3 mm or Gleason pattern 4 or 5). Given the ordinal nature of the PI-RADS and Likert score systems, the weighed version of the κ statistics was used to evaluate interobserver variability (23). κ Scores were expressed according to the verbal categories of Byrt (24). Because κ scores not only reflect agreement but are also affected by the distribution of data across the scoring categories, the maximum possible κ score was calculated for each sequence (25). The proportion of agreement between the two readers was also presented.

Results

Population

There were 446 patients with PSA levels of 4–20 ng/mL who underwent multiparametric MR imaging. Of those, 245 (54.9%) had findings with a Likert scale score of 3 or higher. One hundred eighteen (26.5%) patients with one focus with a Likert scale score of 3 or higher were offered protocol biopsies. No patients declined biopsies.

Cancer was demonstrated in 69 (58.5%) of 118 patients. No differences in PSA level were demonstrated in relation to cancer diagnosis (PSA: 7.3 ng/mL \pm 2.9 vs 7.7 ng/mL \pm 3.5 in patients without and those with cancer, respectively, *P* = .59). Core characteristics in the whole database (*n* = 1731) and according to biopsy technique are presented in Table 2.

Cancer Detection at Multiparametric MR Imaging

In keeping with the primary biopsy setting of the present study, the majority of cores sampled the peripheral zone of the gland (1695 [97.9%] of 1731). Positive cores (*n* = 310) showed higher scores at T2-weighted, DW, and dynamic contrast-enhanced imaging than did negative cores (*n* = 1421) (T2-weighted imaging: 3.9 ± 0.9 vs 2.3 ± 0.9 ; DW imaging: 4.1 ± 1.2 vs 1.8 ± 1.1 ; and dynamic contrast-enhanced

imaging: 3.9 ± 1.3 vs 1.9 ± 1.1 ; *P* < .00001 for all).

Conversely, the percentage of positive cores increased with T2-weighted imaging, DW imaging, and dynamic contrast-enhanced imaging scores (Fig 2). A continuous increase in the proportion of positive cores was also observed when the sums of the scores at T2-weighted, DW, and dynamic contrast-enhanced imaging (summed PI-RADS scores) were organized in five classes (mean and 95% CIs: 18 of 793 [2.3%; 95% CI: 1.2%, 3.3%] for summed PI-RADS scores of 3–5; 24 of 417 [5.8%; 95% CI: 3.5%, 8.0%] for summed scores of 6–8; 44 of 178 [24.7%; 95% CI: 18.3%, 31.1%] for summed scores of 9 or 10; 59 of 114 [51.8%; 95% CI: 42.4%, 61.1%] for summed scores of 11 or 12; and 165 of 229 [72.1%; 95% CI: 66.2%, 77.9%] for summed scores of 13–15 [*P* for trend, < .0001]) (Fig 3). The cancer yield also increased in proportion to Likert scale score (Likert scale score of 1: 16 of 730 [2.2%; 95% CI: 1.1%, 3.3%]; Likert scale score of 2: eight of 337 [2.4%; 95% CI: 0.1%, 4.0%]; Likert scale score of 3: 39 of 292 [13.4%; 95% CI: 9.4%, 17.3%]; Likert scale score of 4: 80 of 147 [54.4%; 95% CI: 46.3%, 62.6%]; and Likert scale score of 5: 167 of 225 [74.2%; 95% CI: 68.5%, 80.0%] [*P* for trend, < .0001]).

The balance between sensitivity and specificity for different thresholds was analyzed by using the ROC curves obtained in a randomly selected training set of 1119 cores amounting to 66% of the total cohort (Fig 4). Both systems showed high areas under the ROC curve (AUCs): 0.89 (95% CI: 0.87, 0.91) and 0.90 (95% CI: 0.88, 0.92), suggesting clinically relevant predictive characteristics (26). The Youden *J* statistics indicated threshold values of 9 for the summed PI-RADS scores and 3 for the Likert scale scores.

The characteristics of these thresholds were then validated in the 612 remaining cores (Table 3). Both systems exhibited excellent negative predictive values, but the summed PI-RADS scores showed a trend toward higher positive predictive value, at 52.4% (97

Table 2

Core Characteristics in the Entire Database and according to Biopsy Technique

Characteristic	All Cores (n = 1731)	Random Systematic Cores (n = 1414)	Targeted Cores (n = 317)	P Value
Multiparametric MR imaging feature				
PI-RADS score at T2-weighted imaging (from 1 to 5)	...	2.3 ± 1.1	3.6 ± 0.9	.00001
PI-RADS score at DW imaging (from 1 to 5)	...	1.9 ± 1.2	3.5 ± 1.3	<.00001
PI-RADS score at dynamic contrast-enhanced imaging (from 1 to 5)	...	2.1 ± 1.2	3.4 ± 1.4	<.00001
Summed PI-RADS score (from 3 to 15)	...	6.3 ± 3.3	10.6 ± 3.3	<.00001
Likert score (from 1 to 5)	...	2.0 ± 1.3	3.6 ± 1.2	<.00001
Pathologic features				
Core length (mm)	11.2 ± 3.7 (1–18)	11.8 ± 3.2 (1–18)	12.5 ± 3.3 (1–18)	.02
No. of cancerous cores*	310 (17.9)	187 (13.2)	123 (38.8)	<.00001 [†]
Cancer length (mm)	6.2 ± 4.0 (1–18)	5.4 ± 3.7	7.5 ± 4.1	<.00001
Percentage of core positive for cancer	52.7 ± 31.2	41.1 ± 30.8	61.2 ± 30.0	.00008
Gleason score*				.02 [‡]
3 + 3	144	99	45	
3 + 4	86	47	39	
4 + 3	38	22	16	
4 + 4	42	19	23	
Clinically important cancer[§]				
No	50/310 (16.1)	40/187 (21.4)	10/123 (8.1)	
Yes	260/310 (83.9)	147/187 (78.6)	113/123 (91.9)	.003 [¶]

Note.—Unless otherwise specified, data are means ± standard deviations, with ranges in parentheses. Unless otherwise specified, P values were calculated with the Mann-Whitney U test.

* Data are numbers of cores, with percentages in parentheses.

[†] Calculated with the Yates corrected χ^2 test.

[‡] Odds ratio = 4.1 (95% CI: 3.2, 5.5).

[§] Calculated with the Pearson χ^2 test.

[¶] According to Hamden et al (22), cancers that are not clinically important are < 3 mm long and do not have a Gleason score of 4 or 5; cancers that are clinically important are ≥ 3 mm long and/or have a Gleason score of 4 or 5.

[‡] Odds ratio = 3.1 (95% CI: 1.5, 6.4).

Figure 2

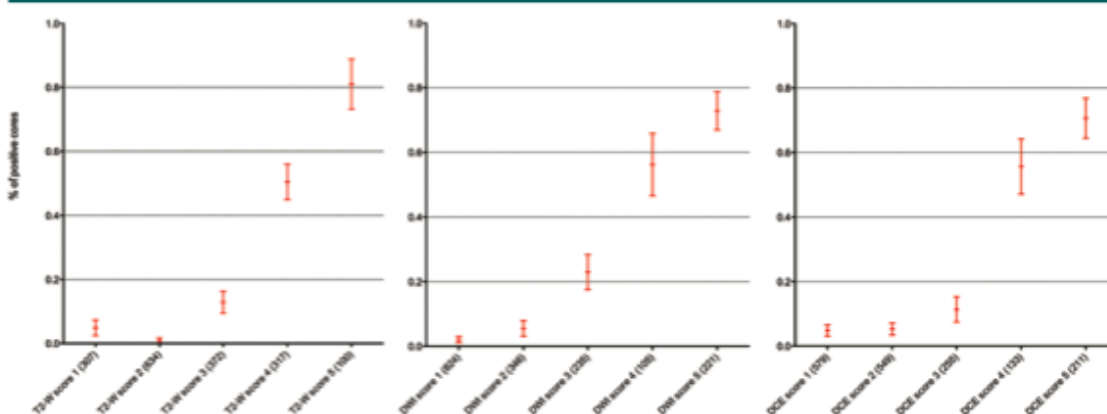


Figure 2: Graphs show percentages of cores positive for cancer according to PI-RADS scores at T2-weighted MR imaging (T2-W) (left), DW imaging (DWI) (center), and dynamic contrast-enhanced (DCE) imaging (right). Parentheses = number of cores obtained for each category.

Figure 3

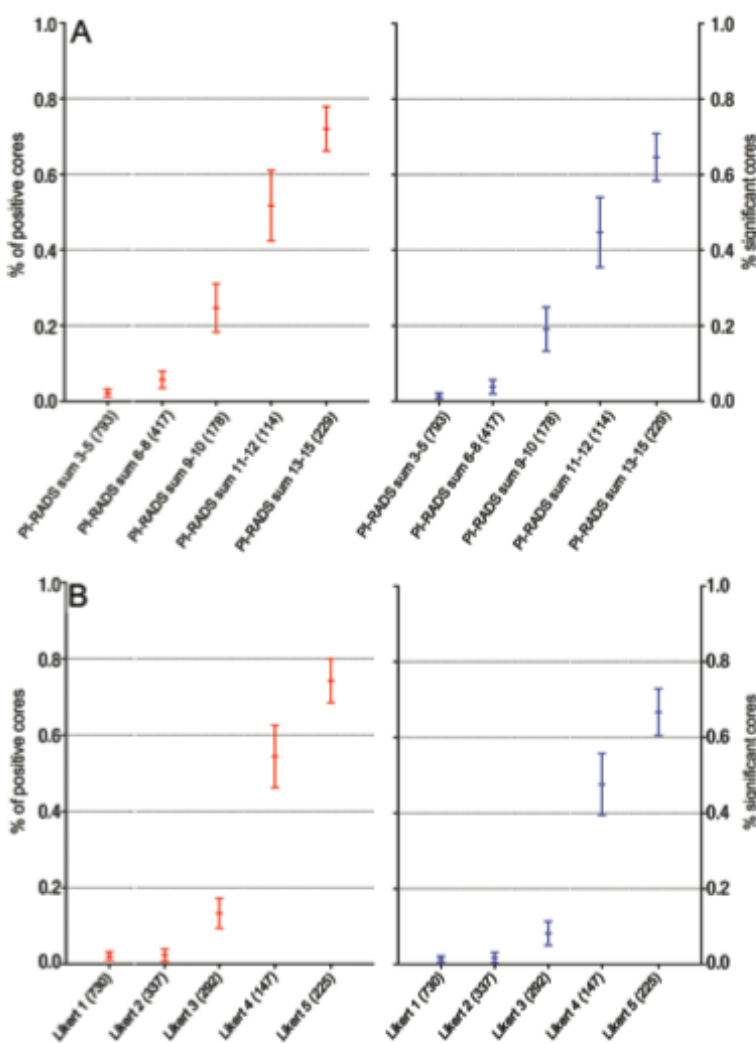


Figure 3: Graphs show percentages of cores positive for cancer (red) and cores showing aggressive features (according to Harnden et al [22]) (blue), according to, A, the summed PI-RADS scores in five increments and, B, the five categories of the Likert scale. Parentheses = number of cores obtained for each category.

of 185) versus 44.3% (105 of 237), and overall accuracy, at 83.2% (509 of 612) versus 77.3% (473 of 612) (Table 3). Comparable detection results were observed with both systems. Detection yields of summed PI-RADS scores of 9 or greater and Likert scale scores of 3 or greater are presented in Table 4.

Relationship between Multiparametric MR Imaging Findings and Adverse Features in Positive Cores

Higher T2-weighted, dynamic contrast-enhanced, and DW imaging scores were observed in cores with summed Gleason scores of 7 or higher than in cores with summed Gleason scores of

6. Incremental scores also correlated with the length of cancer in the cores. As a consequence, significantly higher scores were demonstrated in cores that showed aggressive features according to the Harnden definition (Table 5), as compared with cores that showed incidental findings. Conversely, the percentage of positive cores also increased with summed PI-RADS and Likert scores (Fig 3).

Interobserver Agreement of Likert and PI-RADS Scores

As shown in Table 6, good interobserver agreement (24) was observed for the Likert scale ($\kappa = 0.80$ [95% CI: 0.69, 0.91]) and the summed PI-RADS ($\kappa = 0.73$ [95% CI: 0.61, 0.85]) scoring systems. Regarding the three MR imaging sequences, good levels of agreement were achieved for PI-RADS T2-weighted and dynamic contrast-enhanced scores ($\kappa = 0.61$ [95% CI: 0.43, 0.78] and 0.71 [95% CI: 0.60, 0.83], respectively) while only fair consistency was observed for DW imaging scores ($\kappa = 0.53$ [95% CI: 0.38, 0.69]).

Discussion

In our study, the PI-RADS/ESUR scoring system for multiparametric MR imaging was validated to stratify the likelihood of cancer detection in a given location at initial biopsy.

The cancer yield of biopsies increased proportionally with T2-weighted, DW, and dynamic contrast-enhanced imaging scores, thereby confirming the relevance of the PI-RADS system in the stratification of cancer suspicion. Whatever sequence was used, the first two scoring increments (scores 1 and 2) were frequent (941 [54.5%], 1170 [67.6%], and 1128 [65.3%] of 1731 at T2-weighted, DW, and dynamic contrast-enhanced imaging, respectively) but entailed a low risk of cancer (at T2-weighted imaging: 21 [2.2%] of 941; at DW imaging: 36 [3.1%] of 1170; and at dynamic contrast-enhanced imaging: 57 [5.1%] of 1128). This was also true for both the summed PI-RADS scores and the Likert

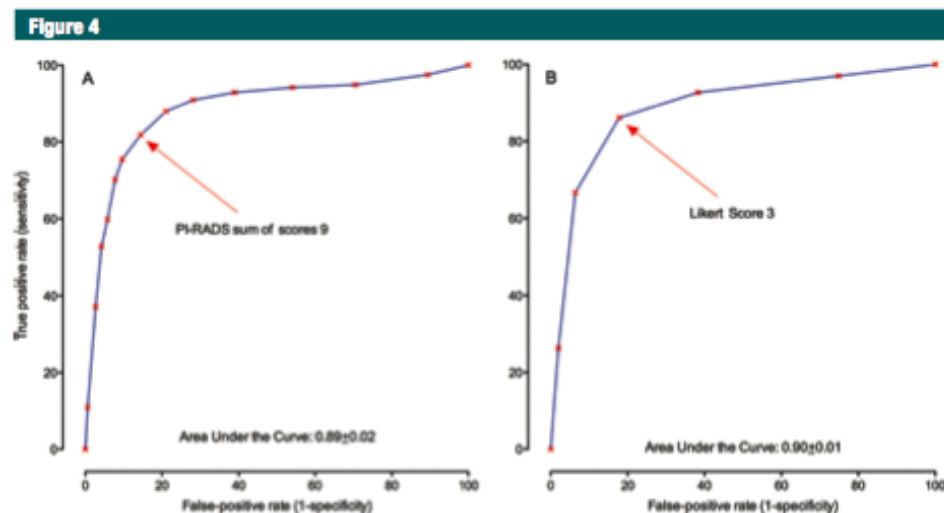


Figure 4: Graphs show ROC curves obtained in the training set of 1119 cores for, A, summed PI-RADS scores and, B, Likert scale scores.

Table 3

ROCs of Summed PI-RADS Scores and Likert Scale Scores in a Training Set and a Validation Set Randomly Drawn from the Total Cohort of 1731 Cores

Parameter	Training Set (n = 1119)		Validation Set (n = 612)	
	Summed PI-RADS Scores	Likert Scale Scores	Summed PI-RADS Scores	Likert Scale Scores
AUC	0.89 ± 0.02	0.89 ± 0.01	0.90 ± 0.02*	0.91 ± 0.02*
Youden J test—selected threshold	≥9	≥3	≥9	≥3
Sensitivity (%)	86.4 (80.8, 90.8) [171/198]	91.4 (86.6, 94.9) [181/198]	86.6 (78.9, 92.3) [97/112]	93.8 (87.5, 97.5) [105/112]
Specificity (%)	82.1 (79.4, 84.5) [756/921]	73.3 (70.3, 76.1) [675/921]	82.4 (78.7, 85.6) [412/500]	73.6 (69.5, 77.4) [368/500]
Positive predictive value (%)	50.9 (45.4, 56.3) [171/336]	42.4 (37.7, 47.2) [181/427]	52.4 (45.0, 59.8) [97/185]	44.3 (37.9, 50.9) [105/237]
Negative predictive value (%)	96.6 (95.0, 97.7) [756/783]	97.5 (96.0, 98.5) [675/692]	96.5 (94.1, 97.9) [412/427]	98.1 (96.0, 99.2) [368/375]
Overall accuracy (%)	82.8 (80.5, 85.0) [927/1119]	76.5 (73.9, 78.9) [856/1119]	83.2 (79.9, 86.0) [509/612]	77.3 (73.5, 80.5) [473/612]

Note.—In the training set, there were 198 (17.7%) positive cores, 913 (81.6%) systematic cores, and 206 (18.4%) targeted cores. In the validation set, there were 112 (18.3%) positive cores, 501 (81.9%) systematic cores, and 111 (18.1%) targeted cores. Data in parentheses are 95% CIs, and data in brackets are raw data.

* No differences between the AUCs of the ESUR score and those of the Likert scale score were demonstrated ($P = .78$, C statistics).

score, suggesting that up to two-thirds of the cores could be spared with a minimal risk of overlooking cancer.

Summed PI-RADS scores and Likert scores showed excellent capabilities in cancer detection, with AUCs in the 90% range. Implementing the proposed thresholds would avoid many cores being taken (69.9% [1210 of 1731] and 61.6% [1067 of 1731] of the cores had summed PI-RADS scores < 9 and Likert scale scores < 3, respectively) while overlooking few cancer

cores. The Likert scale rates the composite degree of suspicion of cancer, while with PI-RADS, the degree of suspicion of cancer with each pulse sequence type was scored independently. The structured and semiquantitative process of the PI-RADS may facilitate the training of radiologists and encourage the use of multiparametric MR imaging in prostate cancer diagnosis. In a cohort of patients scheduled for radical prostatectomy, Rosenkrantz et al (27) compared the

Likert and PI-RADS scales in terms of accuracy among three senior radiologists. While both scales proved equally useful in the peripheral zone for detection of cancers larger than 3 mm in maximal diameter at prostatectomy (accuracy range: 88.2%–87.1% and 88.5%–89.6% for Likert and PI-RADS, respectively), the Likert scale showed better accuracy in the transition zone (accuracy range: 87.1%–92.6% and 70.0%–87.6%, respectively). This is consistent with previous reports

Table 4

Detection Yields of Threshold Summed PI-RADS and Likert Scale Scores as Defined after the Procedure in DICOM Archives

Parameter	Summed PI-RADS Scores		P Value*	Likert Scale Scores		P Value*
	<9	≥9		<3	≥3	
Distribution	1210 (69.9)	521 (30.1)	...	1067 (61.6)	664 (38.4)	...
No. of cores positive for cancer	42/1210 (3.5)	268/521 (51.4)	<.00001 (29.5 [20.1, 41.9])	24/1067 (2.2)	286/664 (43.1)	<.00001 (32.9 [21.3, 50.7])
No. of cores with clinically important cancer†	27/1210 (2.2)	233/521 (44.7)	<.00001 (35.4 [23.3, 53.9])	16/1067 (1.5)	244/664 (36.7)	<.00001 (38.2 [22.8, 64.1])

Note.—Unless otherwise specified, data in parentheses are percentages.

* All P values were calculated with the Yates corrected χ^2 test. Data in parentheses are odds ratios, with 95% CIs in brackets.

† According to Hamden et al (22), clinically important cancers have length ≥ 3 mm and/or Gleason scores of 4 or 5.

Table 5

Multiparametric MR Imaging Characteristics of 310 Positive Cores as a Function of Presence or Absence of Aggressive Features

Parameter	Gleason Score of 6 (n = 144)		P Value*	r Value for Correlation with Cancer Length in Core	P Value†	Not Clinically Important (n = 50)‡	Clinically Important (n = 260)‡	P Value*
	Gleason Score of 6 (n = 144)	Gleason Score ≥ 7 (n = 166)						
PI-RADS score at T2-weighted imaging (from 1 to 5)	3.6 ± 0.9	4.2 ± 0.9	<.0001	0.30	<.0001	3.4 ± 1.2	4.0 ± 0.9	.0002
PI-RADS score at DW imaging (from 1 to 5)	3.7 ± 1.3	4.4 ± 1.0	<.0001	0.33	<.0001	3.4 ± 1.5	4.2 ± 1.1	.0004
PI-RADS score at dynamic contrast-enhanced imaging (from 1 to 5)	3.7 ± 1.3	4.1 ± 1.3	.0004	0.40	<.0001	3.2 ± 1.6	4.1 ± 1.2	.0005
Summed PI-RADS score (from 3 to 15)	11.1 ± 3.3	12.7 ± 2.9	.0009	0.42	<.0001	10.2 ± 3.9	12.3 ± 2.9	.0001
Likert score (from 1 to 5)	3.9 ± 1.2	4.5 ± 0.9	<.0001	0.39	<.0001	3.6 ± 1.3	4.3 ± 1.0	.0002

* Calculated with the Mann-Whitney nonparametric test.

† Calculated with the Spearman r test.

‡ According to Hamden et al (22), cancers that are not clinically important are < 3 mm long and do not have a Gleason score of 4 or 5; cancers that are clinically important are ≥ 3 mm long and/or have a Gleason score of 4 or 5.

that showed that dynamic contrast-enhanced imaging (28,29) and DW imaging (29) carried no incremental value in the transition zone, which is characterized by foci of benign prostatic hyperplasia, dense fibrotic tissue, and increased vascularity. Assigning the same weight in interpretation to T2-weighted and DW or dynamic contrast-enhanced imaging might therefore be ill adapted to the specifics of this zone.

In view of the results, on the basis of initial biopsy results, the sensitivity (86.6% [97 of 112] and 93.8% [105 of 112] for summed PI-RADS scores ≥ 9 and Likert scale scores ≥ 3, respectively) and specificity (82.4% [412 of 500] and 73.6% [368 of 500],

respectively) values observed in the validation set are likely to be valuable in identifying suspicious locations, while allowing confident prediction of the absence of cancer (negative predictive value) would help to control unnecessary procedures. Comparable characteristics were reported for repeat biopsy (19), supporting multiparametric MR imaging irrespective of the context of initial or repeat biopsy. Moreover, multiparametric MR imaging characteristics, as evaluated by using the PI-RADS and Likert scoring systems, also correlated with aggressive features in the cores, suggesting that diagnostic strategies based on multiparametric MR imaging findings could also be instrumental in controlling the current

state of overdiagnosis of incidental cancers.

However, insufficient evidence on the consistency of scoring between readers could impair the diffusion of the PI-RADS system. To our knowledge, a single prior study (30) that used in-bore 3.0-T MR imaging-guided biopsy as the reference standard addressed this question and showed that good interobserver agreement for cancer detection was observed between three senior radiologists. This level of performance was confirmed for 1.5-T MR imaging in the present study, where both the summed PI-RADS scores and the Likert scale scores achieved a good level of agreement between two senior radiologists ($\kappa = 0.73$

Table 6

Weighted κ Scores of PI-RADS and Likert Scoring Systems in Random Set of 50 Patients

Parameter	PI-RADS Score at T2-weighted Imaging	PI-RADS Score at DW Imaging	PI-RADS Score at Dynamic Contrast-enhanced Imaging	Summed PI-RADS Score*	Likert Scale Score
Weighted κ score	0.61 (0.43, 0.78)	0.53 (0.38, 0.69)	0.71 (0.60, 0.83)	0.73 (0.61, 0.85)	0.80 (0.69, 0.91)
Maximum weighted κ score†	0.84	0.76	0.86	0.85	0.87
Observed as percentage of maximum	72.4 (0.61, 0.85)	69.7 (0.53, 0.76)	86.2 (0.71, 0.86)	85.8 (0.73, 0.85)	92.3 (0.80, 0.87)
Proportion of agreement (%)‡	68.0 (53.2, 80.1)	58.0 (43.3, 71.5)	62.0 (47.2, 75.0)	68.0 (53.2, 80.1)	78.0 (63.7, 88.0)
Range between chance-expected and maximum possible agreement (%)	33.3–90.0	31.2–86.0	23.2–82.0	28.9–84.0	29.9–88.0

Note.—Data in parentheses are 95% CIs.

* The sum of T2-weighted, DW, and dynamic contrast-enhanced imaging scores organized in five classes: 3–5, 6–8, 9 or 10, 11 or 12, and 13–15.

† Maximum weighted κ score given the observed marginal frequencies of responses.

‡ For this parameter, 95% CIs were calculated according to the Wilson efficient-score method, corrected for continuity.

and 0.80, respectively). As expected, the Likert scale that was part of the inclusion process (Likert ≥ 3) showed better consistency in terms of κ score and proportion of agreement than did the summed PI-RADS scores.

While good interobserver agreement was observed for T2-weighted imaging ($\kappa = 0.61$; agreement, 68%) and dynamic contrast-enhanced imaging ($\kappa = 0.71$; agreement, 62%), only fair results were observed for DW imaging ($\kappa = 0.53$; agreement, 58%). This might reflect imprecisions in the criteria used for DW image scoring. For instance, ADCs of the normal peripheral zone differ substantially between patients and, in patients with cancer, correlate with the ADCs of high-grade tumors (31). They are also affected by the typical heterogeneity in density of prostate cancer (32) and by parameters related to the MR imaging unit. As a consequence, although it is a quantitative parameter, the use of fixed thresholds was not encouraged in the PI-RADS scoring system, which recommends evaluating reduction in ADC “compared with normal gland tissue,” thereby allowing subjectivity in interpretation. Some subjectivity also applies when segmentation algorithms are used to research foci of high signal intensity in areas that show reduced ADCs to characterize the lesion as DW imaging score 4 (reduced ADC but isointense) or 5 (reduced ADC and hyperintensity on the high b value images). Of note,

while in keeping with the minimal requirements of the ESUR guidelines (10) b values of 800–1000 sec/mm² were used in the present study, although better cancer discrimination and tumor-to-peripheral zone contrast were recently reported with higher b values (eg, 2000 sec/mm²) (33).

Three limitations of our study should be acknowledged. First, in keeping with the primary biopsy setting of this study, few cores were taken in the transition zone. Second, this study focused only on patients with abnormal results at multiparametric MR imaging. It cannot therefore give any information on cancer detection in patients with normal imaging findings, nor can its results be used to obtain the false-negative rate of multiparametric MR imaging. Third, there was no control of potential mismatches between the actual spatial locations of the needle tracks and of the target and the locations displayed on the workstation. However, using the present registration system, Bauman et al (11) demonstrated excellent spatial accuracy (0.76 mm \pm 0.52) during transrectal US-to-transrectal US registration, while Ukimura et al (12) measured in prostate phantoms a mean targeting error of 2.09 mm \pm 1.28 during transrectal US-MR imaging registration.

In conclusion, the PI-RADS/ESUR scoring system for multiparametric MR imaging of the prostate was shown to

provide clinically relevant stratification of the risk of showing prostate cancer in a given location in initial biopsies. The results of the present study therefore support the role of multiparametric MR imaging in the initial evaluation of prostate cancer suspicion, where it could facilitate the detection of clinically important cancer foci.

Disclosures of Conflicts of Interest: R.R. disclosed no relevant relationships. P.M. Activities related to the present article: institution received grant ANR-11-TECS-0017 from Projet Proshot. Activities not related to the present article: institution receives money from patent WO2009071766 A8. Other relationships: disclosed no relevant relationships. E.C. disclosed no relevant relationships. N.B. Activities related to the present article: disclosed no relevant relationships. Activities not related to the present article: has received personal fees from Sanofi, Janssen, and Astellas. Other relationships: disclosed no relevant relationships. E.B. disclosed no relevant relationships. D.P. disclosed no relevant relationships. B.M. disclosed no relevant relationships.

References

- Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142(1):71–74; discussion 74–75.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11–30.
- Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol* 2013;190(2):419–426.

4. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. I. Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 2014;65(1):124-137.
5. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(9):605-613.
6. Hoeks CM, Barentsz JO, Hambröck T, et al. Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology* 2011;261(1):46-66.
7. Murphy G, Haider M, Ghai S, Sreeharsha B. The expanding role of MRI in prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201(6):1229-1238.
8. Robertson NL, Emberton M, Moore CM. MRI-targeted prostate biopsy: a review of technique and results. *Nat Rev Urol* 2013;10(10):589-597.
9. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, et al. Scoring systems used for the interpretation and reporting of multiparametric MRI for prostate cancer detection, localization, and characterization: could standardization lead to improved utilization of imaging within the diagnostic pathway? *J Magn Reson Imaging* 2013;37(1):48-58.
10. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22(4):746-757.
11. Baumann M, Mozer P, Dhanan V, Trocenz J. Prostate biopsy tracking with deformation estimation. *Med Image Anal* 2012;16(3):562-576.
12. Ukimura O, Desai MM, Palmer S, et al. 3-Dimensional elastic registration system of prostate biopsy location by real-time 3-dimensional transrectal ultrasound guidance with magnetic resonance/transrectal ultrasound image fusion. *J Urol* 2012;187(3):1080-1086.
13. Delongchamps NB, Peyromaure M, Schull A, et al. Prebiopsy magnetic resonance imaging and prostate cancer detection: comparison of random and targeted biopsies. *J Urol* 2013;189(2):493-499.
14. Tan N, Lane BR, Li J, Moussa AS, Soriano M, Jones JS. Prostate cancers diagnosed at repeat biopsy are smaller and less likely to be high grade. *J Urol* 2008;180(4):1325-1329; discussion 1329.
15. Lopez-Corona E, Ohori M, Wheeler TM, et al. Prostate cancer diagnosed after repeat biopsies have a favorable pathological outcome but similar recurrence rate. *J Urol* 2006;175(3 Pt 1):923-927; discussion 927-928.
16. Kopp RP, Stroup SP, Schroek FR, et al. Are repeat prostate biopsies safe? a cohort analysis from the SEARCH database. *J Urol* 2012;187(6):2056-2060.
17. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localization, and characterization of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol* 2011;59(4):477-494.
18. Moore CM, Kasivisvanathan V, Eggener S, et al. Standards of reporting for MRI-targeted biopsy studies (START) of the prostate: recommendations from an International Working Group. *Eur Urol* 2013;64(4):544-552.
19. Portalez D, Mozer P, Cornud F, et al. Validation of the European Society of Urogenital Radiology scoring system for prostate cancer diagnosis on multiparametric magnetic resonance imaging in a cohort of repeat biopsy patients. *Eur Urol* 2012;62(6):986-996.
20. Ukimura O, Coleman JA, de la Taille A, et al. Contemporary role of systematic prostate biopsies: indications, techniques, and implications for patient care. *Eur Urol* 2013;63(2):214-230.
21. Cornud F, Brolis L, Delongchamps NB, et al. TRUS-MRI image registration: a paradigm shift in the diagnosis of significant prostate cancer. *Abdom Imaging* 2013;38(6):1447-1463.
22. Harnden P, Naylor B, Shelley MD, Clements H, Coles B, Mason MD. The clinical management of patients with a small volume of prostatic cancer on biopsy: what are the risks of progression? a systematic review and meta-analysis. *Cancer* 2008;112(5):971-981.
23. Brennan P, Silman A. Statistical methods for assessing observer variability in clinical measures. *BMJ* 1992;304(6840):1491-1494.
24. Byrt T. How good is that agreement? *Epidemiology* 1996;7(5):561.
25. Byrt T, Bishop J, Carlin JB. Bias, prevalence and kappa. *J Clin Epidemiol* 1993;46(5):423-429.
26. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008;27(2):157-172; discussion 207-212.
27. Rosenkrantz AB, Kim S, Lim RP, et al. Prostate cancer localization using multiparametric MR imaging: comparison of Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) and Likert scales. *Radiology* 2013;269(2):482-492.
28. Cornud F, Rouanne M, Beuvon F, et al. Endorectal 3D T2-weighted 1mm-slice thickness MRI for prostate cancer staging at 1.5Tesla: should we reconsider the indirect signs of extracapsular extension according to the D'Amico tumor risk criteria? *Eur J Radiol* 2012;81(4):e591-e597.
29. Hoeks CM, Hambröck T, Yakar D, et al. Transition zone prostate cancer: detection and localization with 3-T multiparametric MR imaging. *Radiology* 2013;266(1):207-217.
30. Schimmöller L, Quentin M, Arsov C, et al. Inter-reader agreement of the ESUR score for prostate MRI using in-bore MRI-guided biopsies as the reference standard. *Eur Radiol* 2013;23(11):3185-3190.
31. Litjens GJ, Hambröck T, Hulsbergen-van de Kaaij C, Barentsz JO, Huisman HJ. Interpatient variation in normal peripheral zone apparent diffusion coefficient: effect on the prediction of prostate cancer aggressiveness. *Radiology* 2012;265(1):260-266.
32. Langer DL, van der Kwast TH, Evans AJ, et al. Intermixed normal tissue within prostate cancer: effect on MR imaging measurements of apparent diffusion coefficient and T2—sparse versus dense cancers. *Radiology* 2008;249(3):900-908.
33. Rosenkrantz AB, Hindman N, Lim RP, et al. Diffusion-weighted imaging of the prostate: Comparison of b1000 and b2000 image sets for index lesion detection. *J Magn Reson Imaging* 2013;38(3):694-700.

2 – Place de l'IRM avant les biopsies : Performance des biopsies ciblées versus systématiques pour la détection des cancers significatifs dans le cadre d'une première série de biopsies

Dans un deuxième temps, nous avons voulu évaluer la performance diagnostique des cancers de prostate dits cliniquement significatifs par les biopsies ciblées par l'IRM, comparativement aux biopsies effectuées sans l'imagerie, selon un schéma standard à 12 prélèvements. Les prélèvements étaient effectués avec un système de fusion d'images échographie-IRM UroStation™ (Koelis, Grenoble, France) sur des cibles identifiées en IRM, caractérisées avec le score subjectif de Likert.

Résumé

Objectif

Evaluer la performance des biopsies prostatiques obtenues avec un système de fusion d'images IRM-Echographiques lors d'une première série de biopsies pour une cohorte de patients présentant une élévation du PSA ≤ 10 ng/ml

Patients et méthode

Etude prospective sur trois ans sur une cohorte de patients consécutifs qui répondaient aux critères suivants : première série de biopsies, IRMmp avec une cible de score de Likert ≥ 2 et un taux de PSA < 10 ng/ml.

Tous les patients ont bénéficié d'un protocole de biopsies standard à 12 prélèvements puis 2 à 3 biopsies ciblées sur la lésion index identifiée en IRM et classée selon le score de Likert. L'analyse était effectuée carotte par carotte en fonction des résultats histologiques et de l'imagerie.

Un cancer était considéré comme significatif quand une carotte au moins était classée selon un score de Gleason ≥ 7 (3 + 4) ou de Gleason 6 (3 + 3) mais avec une longueur tumorale > 4 mm.

Résultats

152 patients ont été inclus avec un âge médian de 63.7 ans (59.3-67.5) et un taux médian de PSA de 6 (5-7.9) ng/ml. Le nombre de carottes standard était 12 et de 2 pour les biopsies ciblées. Le nombre de patients diagnostiqués avec un cancer significatif était de 56 avec le protocole standard versus 66 avec les biopsies ciblées. La proportion de biopsies ciblées avec un cancer significatif était significativement plus élevée comparativement aux biopsies standard ($p < 0.001$). La proportion de patients avec un cancer significatif était plus élevée avec des biopsies ciblées ($p = 0,03$). La proportion de patients avec au moins une biopsie positive était significativement différente en fonction du score de Likert ($p < 0,0001$).

Conclusion

Pour une première série de biopsies, 2-3 biopsies ciblées avec un système de fusion d'images écho-IRM étaient plus performantes pour le diagnostic d'un cancer prostatique significatif qu'un protocole à 12 biopsies standard.

First round of targeted biopsies using magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion compared with conventional transrectal ultrasonography-guided biopsies for the diagnosis of localised prostate cancer

Pierre Mozer^{*†}, Morgan Rouprêt^{*,**}, Chloé Le Cossec[†], Benjamin Granger[†], Eva Comperat[‡], Arachk de Gorski^{*}, Olivier Cussenot^{*,**} and Raphaële Renard-Penna[§]

Academic Departments of ^{*}Urology, [†]Biostatistics, [‡]Pathology and [§]Radiology, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, [¶]UPMC University of Paris 06, Institut des Systèmes Intelligents et de Robotique and ^{**}University Pierre and Marie Curie, University of Paris 06, GRC5, ONCOTYPE-Uro, Institut Universitaire de Cancérologie, Paris, France

Objectives

To assess the accuracy of magnetic resonance imaging (MRI)/transrectal ultrasonography (TRUS) fusion to guide first-round biopsies in the diagnosis of localised prostate cancer (PCa) in men with a prostate-specific antigen (PSA) ≤ 10 ng/mL.

Patients and Methods

A prospective study was conducted on men who met the following criteria: first-round biopsy, multiparametric MRI (mpMRI) showing a lesion with a Likert score ≥ 2 and a PSA < 10 ng/mL. All men underwent an extended 12-core protocol plus a protocol of two or three targeted cores on the mpMRI index lesion. The UroStation[™] (Koelis, Grenoble, France) and a V10 ultrasound system with an end-fire three-dimensional TRUS transducer were used for the fusion imaging procedure. Significant PCa was defined as: at least one core with a Gleason score of 3 + 4 or 6 with a maximum cancer core length ≥ 4 mm.

Results

A total of 152 men, whose median PSA level was 6 ng/mL, were included in the study. The proportion of positive cores was significantly higher with the targeted-core protocol than with the extended 12-core protocol ($P < 0.001$). The proportion of men with clinically significant PCa was higher with the targeted-core protocol than with the extended 12-core protocol ($P = 0.03$). The proportion of patients having at least one positive biopsy (targeted-core protocol) was significantly different among the Likert score categories ($P < 0.001$).

Conclusions

For the first round of biopsies, MRI/TRUS-fusion targeted biopsies detected more men with clinically significant PCa than did standard extended 12-core biopsy alone.

Keywords

prostate neoplasms, biopsy, prostate-specific antigen, MRI, Gleason score

Introduction

The incidence of prostate cancer (PCa) has been continuously increasing over the past 20 years [1]. The introduction of PSA screening and the ease of sampling prostate tissue with TRUS-guided prostate biopsy have contributed not only to this increase but also to the increase in the detection of small, localised PCa that is considered 'low risk'. Whether systematic curative treatment in these small indolent tumours should be considered 'overtreatment' is an ongoing debate [2,3]. According to the most recent European guidelines, the current

standard method of diagnosing PCa remains TRUS-guided prostate biopsy [4]. In daily practice, it is quite common to propose prostate biopsy mapping of at least 12 cores for the first round of biopsies to establish the initial diagnosis of PCa [5]. TRUS-guided prostate biopsy has improved the diagnosis and management of PCa, but it remains imperfect with regard to its accuracy, notably in the first round of biopsies [6–8]. Prostate biopsy protocols have therefore evolved over the years toward protocols that propose either increasing the number of biopsies (for example, saturation biopsies) [9,10] or combining biopsy with new markers (for example, PCA3 and

the Beckman Coulter Prostate Health Index) [11,12]; however, prostate biopsy remains a procedure associated with non-negligible morbidity [5].

The use of MRI has also been proposed to enhance the biopsy techniques by targeting a limited number of biopsies within the prostate gland [13–15]. To our knowledge, there have been few studies that have clearly investigated the role of MRI/TRUS-fusion images for a first set of biopsies. In most of these studies, MRI/TRUS-fusion images have been investigated mainly for a second set of biopsies [16–19].

The aim of the present study was to assess the accuracy of MRI/TRUS targeted biopsies for first-round biopsies in the diagnosis of PCa.

Patients and Methods

Study Population

Patients were recruited from our prospective database between January 2010 and September 2013. We consecutively included all patients who underwent multiparametric MRI (mpMRI) and then MRI/TRUS-fusion biopsy with no previous history of prostate biopsy (i.e. first-round biopsy) and a PSA level of 4–10 ng/mL.

The following data were collected: age, DRE findings, prostate volume, PSA value and PSA density. Each patient underwent an extended 12-core protocol and a protocol of two or three targeted cores on the mpMRI index lesion (targeted-core protocol). The present study was approved by our institutional review board, and informed consent was obtained from all of the patients.

1.5-T Multiparametric MRI

All the patients underwent mpMRI using a 1.5-T MRI system (Achieva; Philips Medical Systems, Best, The Netherlands and Aera; Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) and a pelvic phased-array coil. The same protocol was used for all the mpMRI examinations. The reader was blinded to the patients' data. All of the examinations included non-enhanced thin turbo spin-echo T2-weighted anatomical images acquired in two planes. Axial diffusion-weighted imaging of the prostate using *b*-values of 50, 400, and 1000 s/mm² (Aera system) and 0, 200 and 1000 s/mm² (Achieva system) were performed with inline reconstruction of the apparent diffusion coefficient map. Dynamic-contrast-enhanced MRI was obtained using a fat-saturated T1-weighted fast-field echo sequence. After acquisition of the T1 relaxation data, consecutive dynamic sequences were acquired after an i.v. bolus injection of 20 mL gadoterate meglumine (Dotarem; Guerbet, Roissy Charles de Gaulle, France). T2-weighted, diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced images were available for all of the patients. The study was performed according to the Standards of Reporting for MRI-targeted Biopsy Studies (START) consortium guidelines [20].

Image Analysis

The images were analysed by a dedicated radiologist with >10 years of experience in prostate MRI (R.R.P.) [21,22]. The analyses were performed on the respective workstations (Extended WorkSpace; Philips Healthcare, and Syngovia; Siemens Healthcare). The tumour data were reported in a collection form and included the largest size (mm), Likert score and localisation according to the consensus criteria for the use of MRI in the diagnosis and staging of PCa, based on a scheme using 27 regions of interest [23]. The reader provided a score for each area using scores of 1–5 on the Likert scale. The largest lesion on the mpMRI was defined as the 'index target lesion'. This lesion was graded on a Likert scale according to the European Society of Urogenital Radiology prostate MRI guidelines [24], as follows: score 1 = clinically significant PCa is highly unlikely to be present; score 2 = clinically significant PCa is unlikely to be present; score 3 = clinically significant PCa is equivocal; score 4 = clinically significant PCa is likely to be present; and score 5 = clinically significant PCa is highly likely to be present.

The reader was instructed to decide among these scores for each region based on his overall impression because no further criteria for these Likert categories are provided in the European Society of Urogenital Radiology panel's description [20,24,25].

MRI/TRUS-Fusion Biopsy Procedure

Both the MRI targeted and standard extended 12-core biopsies were performed at our institution during the same session by the same person. The practitioner was blinded to the targets during the extended 12-core biopsies. We used the UroStation™ (Koelis, Grenoble, France) and a V10 ultrasound system (Medison, Seoul, Korea) with an end-fire three-dimensional transrectal transducer. The UroStation implements elastic registration to fuse the MRI and three-dimensional TRUS images and allows guiding and the recording of core localisations on the three-dimensional TRUS and MRI images [26]. MRI images were imported from a CD-ROM or our picture archiving and communication system (PACS) into the UroStation. The shape of the prostate was delineated on T2-weighted magnetic resonance images. The patients underwent the extended 12-core protocol (12 systematic cores independent of mpMRI results) followed by sampling of two or three cores in the index target lesion by the same operator. During the extended 12-core protocol, the clinician was not aware of the exact mpMRI target localisation; the target was visible on the UroStation screen only for targeted biopsies. Conventional spring-loaded guns with 18-G needles were used. The workflow is shown in Fig. 1.

Pathological Findings

All of the biopsies were examined by one senior pathologist (E.C.). Tumour differentiation was determined using the

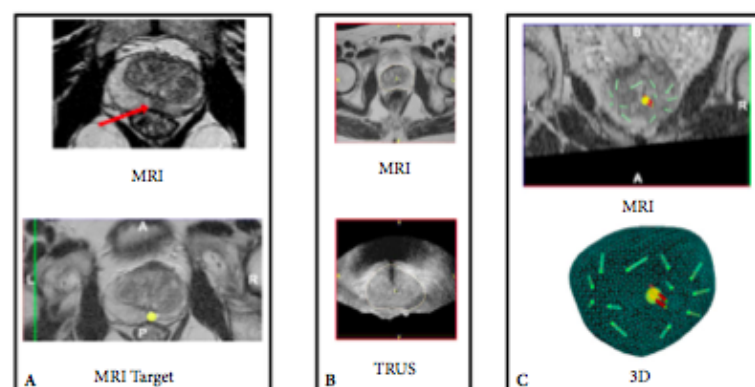


Fig. 1 Full workflow of the MRI/TRUS-fusion biopsy procedure. **A**, MRI images. **B**, Definition of a target (red arrow: target localisation; yellow arrow: target selected). **C**, Targeted biopsies in the selected target (MRI and TRUS image segmentation).

Table 1 Patient characteristics.

	All patients, N = 152				
	Mean	sd	Median	IQR	Range
Age, years	63	5.7	63.7	59.3–67.5	50–76
Prostate volume, mL	44	21.8	38.5	30–55	15–135
PSA, ng/mL	6	1.7	6	5–7.9	4–10
PSA density, ng/mL/mL	0.18	0.09	0.16	0.11–0.23	0.05–0.50
Time from MRI to biopsy, days	46	49	30	16–51	1–282

IQR, interquartile range.

Gleason score: high (2–6), moderate (7) or poor (8–10). The cores were individually inked with different colours to mark the sites from which they were collected. The cassettes were soaked in glasses of Bouin solution for 1 s to fix the colours and then preserved in pots with 10% formalin.

In the present study, clinically significant PCa [27] was defined as follows: at least one core with a Gleason score of 3 + 4 or 6 with a maximum cancer core length ≥ 4 mm.

Statistical Analyses

The results are presented according to the START recommendations [20]. The proportions of cores positive for clinically significant disease were compared using the chi-squared test. The proportions of men with clinically significant disease were compared using a McNemar chi-squared test for paired percentages. Median comparisons were made using Wilcoxon's test. The agreement between the targeted-core and the extended 12-core protocols was measured using Cohen's κ coefficient. Cohen's κ CIs were calculated by bootstrap. The relationship between the Likert score and the Gleason score obtained with targeted biopsies was explored using linear regression. The relationship between the Likert score and having at least one positive biopsy using the targeted-core protocol was explored using Fisher's exact

test. Thresholds for the prostate volume and the size of the lesion on the mpMRI were defined using a recursive partitioning method. The prediction matrix was developed using a model equation estimating the probability for one patient to have clinically significant PCa for each combination of identified predictors. The 95% CIs of individual probabilities were calculated with 250 bootstrap replications after removal of the outliers. All tests were two-sided and performed with a 5% α -risk. The statistical analysis was performed using R software (www.r-project.org).

Results

A total of 152 men were included in the present study. The general characteristics of the patients are shown in Table 1. The median (interquartile range [IQR]) patient age was 63.7 (59.3–67.5) years, PSA level was 6 (5–7.9) ng/mL, and prostate volume was 38.5 (30–55) mL. The median (IQR) PSA density was 0.16 (0.11–0.23) ng/mL/mL. The median time between mpMRI and biopsy was 30 (15–51) days.

The characteristics of the two protocols, recommended by the START guidelines, are shown in Table 2. The median number of cores taken per prostate was 12 for the extended 12-core protocol vs 2 for the targeted-core protocol. The number of men diagnosed with clinically significant PCa was 56 with the

Table 2 Characteristics of the two protocols.

	Biopsy protocol for all patients, <i>N</i> = 152	
	Extended 12-core protocol	Targeted-core protocol
Median number of cores taken per prostate	12	2
Gleason score, <i>n</i>		
No PCa	66	70
3 + 3	52	49
3 + 4	17	14
4 + 3	6	8
4 + 4	9	9
4 + 5	2	2
Disease significance, <i>n</i>		
No PCa	66	70
Clinically insignificant	30	16
Clinically significant	56	66

PCa, prostate cancer.

Table 3 Cross-tabulation of the number of men with clinically significant and clinically insignificant cancer detected (*N* = 152).

	Extended 12-core protocol, <i>n</i> (%)		
	No PCa	Clinically insignificant PCa	Clinically significant PCa
Targeted-core protocol, <i>n</i> (%)			
No PCa	58 (38.2)	11 (7.2)	1 (0.7)
Clinically insignificant PCa	4 (2.6)	9 (5.9)	3 (2)
Clinically significant PCa	4 (2.6)	10 (6.6)	52 (34.2)

PCa, prostate cancer.

Table 4 Cross-tabulation of Gleason scores obtained with the targeted-core protocol and the extended 12-core protocol (*N* = 152).

	Extended 12-core protocol, <i>n</i> (%)				
	No PCa	Gleason 6	Gleason 7	Gleason 8	Gleason 9
Targeted-core protocol, <i>n</i> (%)					
No PCa	58 (38.2)	10 (6.6)	2 (1.3)	0	0
Gleason 6	5 (3.3)	39 (25.7)	5 (3.3)	0	0
Gleason 7	3 (2)	3 (2)	15 (9.9)	1 (0.7)	0
Gleason 8	0	0	1 (0.7)	8 (5.3)	0
Gleason 9	0	0	0	0	2 (1.3)

PCa, prostate cancer.

extended 12-core protocol vs 66 with the targeted-core protocol. Cross-tabulation of the number of men with clinically significant, clinically insignificant and no PCa detected with the targeted-core protocol against cancers detected with the extended 12-core protocol is shown in Table 3. Cohen's κ coefficient for the agreement between the two protocols for the diagnosis of clinically significant, clinically insignificant or no PCa detected was 65% (95% CI 54–74%). Cross-tabulation of the number of men in each Gleason score obtained for the targeted biopsies against the

scores obtained for the standard biopsies is shown in Table 4. Cohen's κ coefficient for the agreement between the two protocols to determine the Gleason score was 70% (95% CI 59–79%). Statistical comparisons of the two methods are shown in Table 5. The proportion of cores positive for clinically significant PCa was significantly higher with the targeted-core protocol than with the extended 12-core protocol ($P < 0.001$). The proportion of men with clinically significant PCa was higher with the targeted-core protocol than with the extended 12-core protocol ($P = 0.03$). The

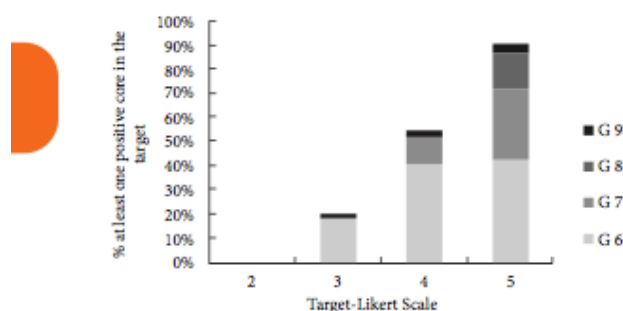
Table 5 Comparisons of the two biopsy protocols ($N = 152$).

	Extended 12-core protocol	Targeted-core protocol	P
Cores positive for clinically significant PCa, %	7.5	31	<0.001
Men with clinically significant PCa detected, %	37	43	0.03
Median number of cores taken per diagnosis of clinically significant PCa	12	2	<0.001
Median (IQR) length of positive cores, mm	4 (2–8)	8 (5–10)	<0.001

PCa, prostate cancer; IQR, interquartile range.

Table 6 Cross-tabulation of Likert scores and Gleason scores obtained using the targeted-core protocol.

	No cancer, n (%)	Gleason 6, n (%)	Gleason 7, n (%)	Gleason 8, n (%)	Gleason 9, n (%)
Likert score					
2	11 (15.7)	0	0	0	0
3	34 (48.6)	8 (16.3)	1 (4.5)	0	0
4	20 (28.6)	18 (36.7)	5 (22.7)	1 (11.1)	0
5	5 (7.1)	23 (46.9)	16 (72.7)	8 (88.9)	2 (100)

Fig. 2 Proportion of positive cores at targeted biopsies according to the Likert score of the target defined by MRI.

median number of cores taken per diagnosis of clinically significant disease was significantly higher for the extended 12-core protocol than for the targeted-core protocol ($P < 0.001$).

The relationships between the Likert score and Gleason score (targeted-core protocol) and between the Likert score and having at least one positive biopsy (targeted-core protocol) are shown in Fig. 2. Cross-tabulation of the Likert scores and Gleason scores (targeted-core protocol) is shown in Table 6. The coefficient of the linear regression of the Likert score as a function of the Gleason score (targeted-core protocol) was 2.25 ($P < 0.001$).

In multivariate analysis of clinically significant PCa vs no or clinically insignificant PCa, only prostate volume and lesion size on the mpMRI were significant. PSA level and age were not significantly linked to having a clinically significant PCa after adjusting for prostate volume and lesion size on the

Table 7 Probability of clinically significant prostate cancer according to prostate volume and lesion size on MRI (targeted-cores protocol).*

	Size of the lesion on MRI		
	<11.5 mm	≥11.5 and <15 mm	≥15 mm
Prostate volume			
<34 mL	0.52 (0.36–0.69)	0.81 (0.65–0.94)	0.96 (0.89–1)
≥34 and <53.5 mL	0.26 (0.13–0.41)	0.59 (0.33–0.80)	0.87 (0.68–1)
≥53.5 mL	0.10 (0.03–0.19)	0.31 (0.09–0.60)	0.70 (0.39–1)

*Numbers of patients in matrix squares, from left to right and top to bottom, are as follows: 34, 13, 14, 32, 4, 4, 32, 10, and 9.

Table 8 Odds ratios for having clinically significant prostate cancer (targeted-core protocol) according to prostate volume and lesion size.

		Odds ratio	95% CI	P
Prostate volume	≥34 and <53.5 mL	0.31	0.13–0.74	0.009
Reference <34 mL	≥53.5 mL	0.1	0.03–0.3	<0.001
Lesion size on the MRI	≥11.5 and <15 mm	4.18	1.55–11.25	0.005
Reference <15 mm	≥15 mm	19.3	4.81–77.39	<0.001

mpMRI. The prediction matrix for the risk of having clinically significant PCa, depending on prostate volume and lesion size on the mpMRI, is shown in Table 7. Odds ratios are shown in Table 8.

Discussion

The current method of cancer detection in PCa is based on chance as a result of a blinded, subjective examination according to European guidelines [4]. Discrepancies between the results of conventional TRUS-guided biopsies and radical

prostatectomy specimens have been emphasised in the past few years [28]. This discrepancy has underlined the need for reliable diagnostic tools for the accurate diagnosis and localisation of PCa. To obtain a greater diagnostic yield than that obtained with conventional biopsies, we integrated MRI/TRUS-fusion targeted biopsies into our general prostate biopsy regimen. The present data show that two to three targeted biopsies obtained according to our targeted-core protocol were able to diagnose more men with significant PCa in the first round of biopsies. In our opinion, improving the detection rate and focusing on two to three pre-selected cores from a suspicious index lesion demonstrated the proof of principle of our targeted approach.

This finding goes against the logic of advocating the performance always of more biopsies in conventional protocols. It has previously been established that saturation biopsies are not the ideal solution because such protocols have failed to increase the detection rate of PCa in first-round biopsies using 10- or 12-core protocols [29]. In addition, there is undeniably a surgical trauma generated in the prostate gland by the use of extended biopsy protocols, which could jeopardise subsequent local treatment. The constant increase in the number of cores taken during systematic prostate biopsy, therefore, will apparently not overcome the widely recognised diagnostic uncertainties.

Reduced prostate tissue trauma by obtaining a greater diagnostic yield would be a favourable outcome, as suggested by the results of the present study. With regard to PCa detection, the present data show a significant difference between our extended 12-core protocol and our targeted-core protocol with considerably fewer tissue samples (12 vs two cores) removed from selected prostate areas. These data are even more meaningful when bearing in mind that we focused only on significant PCa in the present study.

Recently, several active monitoring protocols have been proposed to avoid the risk of overtreatment of indolent PCa [30]. The inclusion criteria for active surveillance protocols have evolved greatly over time, and there is a large discrepancy between the selection criteria for the protocols proposed initially (i.e. that are no longer applicable today) and protocols that are being currently updated and applied. For patients eligible for active surveillance, some teams advocate repeated wide-area sampling of the prostate using ultrasound needle-directed biopsies to decrease the odds that the initial biopsy has underestimated the extent of disease. In view of the present data, we believe that these situations will no longer be a problem for the men diagnosed using our targeted-core protocol.

There was no difference in Gleason score between extended 12-core and targeted-core biopsy, while the proportion of clinically significant cancers was higher with the targeted-core

protocol ($P < 0.03$). Siddiqui et al. [31] reported on a larger cohort of 582 subjects that MRI/TRUS-fusion biopsy significantly upgrades PCa compared with systematic 12-core TRUS biopsy; however, the majority of their patient population was included for secondary biopsies. We believe that the size of our population was too small to assess a difference in Gleason score between the two biopsy techniques.

To date, several markers have been proposed to increase the rate of PCa detection when used to trigger biopsy in association with the PSA level and/or DRE findings and to avoid unnecessary series of biopsies as much as possible [11,12]. In addition, MRI is not currently available for the preoperative evaluation of PCa in every centre. Interestingly, the proportion of our patients having at least one positive biopsy (targeted-core protocol) was directly related to the Likert score category. This finding underlines the crucial role of MRI in the diagnosis of PCa and is consistent with the idea that MRI is likely to improve the visualisation of PCa and underlines its subsequent clinical value. We advocate the use of systematic MRI to define targets and guide biopsy protocols in the diagnosis of PCa because we believe that methods of biopsy targeting will soon gain in importance and achieve widespread use in the western world.

In our prediction matrix, only prostate volume and lesion size on the mpMRI were significantly associated with clinically significant PCa. From the present data, it is clear that the targeted-core protocol is more likely than any conventional biopsy protocol to overcome the issue of a large prostate volume as soon as there is a significant target defined on mpMRI.

We acknowledge that the present study has some limitations, such as its single-centre nature, which could raise the question of whether these data are reproducible in other hands according to the same protocol. Nevertheless, we have already reported that the learning curve of such a biopsy protocol was quite simple to overcome [32]. Another limitation could be the criteria used to define clinically significant PCa, as there is currently no consensus on this. Consensus on a definition is urgently needed so that results and technology in targeted biopsies can be compared. Lastly, the issue of whether performing mpMRI before each biopsy is cost-effective remains a major concern, and this should be assessed in the future. One recent study has shown that such a protocol could be effective from an economic point of view [33].

In conclusion, the present study shows that MRI/TRUS-fusion imaging protocol with limited targeted biopsies detected more men with clinically significant PCa and fewer men with insignificant PCa than a standardised 12-core TRUS-guided biopsy protocol alone. Interestingly, these data were obtained in first-round biopsies in men who had not undergone

- 32 Mozer P, Baumann M, Chevreau G et al. Mapping of transrectal ultrasonographic prostate biopsies: quality control and learning curve assessment by image processing. *J Ultrasound Med* 2009; 28: 455–60
- 33 de Rooij M, Crijnen S, Witjes JA et al. Cost-effectiveness of Magnetic Resonance (MR) imaging and MR-guided targeted biopsy versus systematic transrectal ultrasound-guided biopsy in diagnosing prostate cancer: a modelling study from a health care perspective. *Eur Urol* 2013; doi: 10.1016/j.eururo.2013.12.012

Correspondence: Pierre Mozer, AP-HP, Pitié Salpêtrière, 83 Bvd Hôpital, 75013 Paris, France.

e-mail: pierre.mozier@pslaphp.fr

Abbreviations: PCa, prostate cancer; mpMRI, multiparametric MRI; START, Standards of Reporting for MRI-targeted Biopsy Studies; IQR, interquartile range.



3 – Quels sont les bio-marqueurs du cancer de prostate actuellement disponibles ?

L'imagerie fonctionnelle et l'analyse moléculaire au carrefour de la prise en charge des formes précoces de cancer de prostate. Dans cette revue, nous décrivons le rôle potentiel des tests moléculaires actuellement disponibles et de l'imagerie fonctionnelle de la prostate pour la détection des formes agressives de cancer prostatique et pour adapter le choix thérapeutique.

Résumé

Introduction : Les résultats récents d'études randomisées comparant les traitements radicaux ou la surveillance active restent incertains notamment pour la prise en charge des formes localisées des cancers de prostate. Cette incertitude est particulièrement marquée pour le groupe des bas risque de D'Amico avec un risque de sur-traitement des traitements radicaux et à l'inverse un risque de sous –traitement des patients en surveillance active.

Matériel et Méthodes : Dans cette revue nous décrivons les nouveaux tests moléculaires et l'intérêt de l'imagerie fonctionnelle pour la prédiction des formes agressives de cancer de prostate et leurs rôles potentiels dans la prise en charge thérapeutique des patients.

Conclusion : Les développements récents de l'imagerie fonctionnelle et des marqueurs moléculaires offrent de nouvelles perspectives dans la prise en charge des formes localisées des cancers de prostate et notamment pour la surveillance active, les thérapies focales et les traitements radicaux.

Functional magnetic resonance imaging and molecular pathology at the crossroad of the management of early prostate cancer

Raphaelle Renard-Penna^{1,2} · Geraldine Cancel-Tassin^{1,3} · Eva Comperat^{1,2,3} · Morgan Roupret^{1,2,3} · Pierre Mozer^{1,2} · Olivier Cussenot^{1,2,3}

Received: 2 February 2015 / Accepted: 21 April 2015 / Published online: 6 May 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Abstract

Introduction According to recent reports from randomized studies comparing radical treatment or watchful waiting, the outcome of localized prostate cancer remains uncertain at individual level. It is especially true for the low-risk group (according D'Amico or CAPRA classifications), regarding the individual exposition to overtreatment by radical therapies or the opposite risk of under-treatment with active surveillance.

Material and methods In this review, we describe the available molecular predictor tests and functional MRI, as well as their potential role in the selection of the appropriate treatment for prostate cancer patients.

Conclusion The recent development of functional MRI imaging and clinical practice approval of molecular predictor tests for the assessment of the aggressive prostate cancer have brought new perspectives for the management of localized prostate cancer by active surveillance, focal ablative therapy or radical therapies.

Keywords Prostate cancer · Magnetic resonance imaging · Molecular test · Biomarkers · Urine · Focal therapy

Introduction

Prostate cancer (PCa) screening with prostate-specific antigen (PSA) has shown to reduce prostate cancer mortality in the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer trial [1]. However, overdiagnosis and overtreatment are substantial unfavorable side effects with consequent healthcare costs. Heijnsdijk et al. [2] have shown that after screening at 4-year intervals, the number of diagnosed prostate cancer increases twofold. By introducing screening, the costs would increase with 100 %, with overdiagnosis related to 39 % of total costs. Particularly, the diagnosis of low-grade disease will increase dramatically and expose patients to overtreatment. Active surveillance or focal therapy has been suggested to manage this early stage of the disease. However, the aggressiveness of focal or multifocal prostatic neoplasia remains difficult to affirm at diagnosis and open the black box of the index lesion's definition (size, Gleason grade/score, molecular pattern). Defining very low-risk or insignificant prostate cancer or the dominant (index) lesion remains, globally, based on the Epstein et al. criteria established in 1994 [3]. The most commonly used of these pathological criteria, transposed to prostate biopsy assessment, are the evaluation of the Gleason score <7 (without Gleason pattern 4 or 5), and tumor volume <0.5 cm³ (<10 mm diameter) based on the topography of positive cores (T2a), number and length (%) of tumor on positive cores.

The D'Amico and the UCSF-CAPRA scores are useful risk-stratification tools used to predict outcomes (as risk of disease recurrence after primary treatment, metastatic progression or specific mortality) [4] and, consequently, to guide the management of men with localized prostate cancer. However, recent molecular analyses, tracking for the origin of the lethal clone from a patient who died from metastatic prostate cancer,

✉ Olivier Cussenot
olivier.cussenot@tnn.aphp.fr

¹ UPMC University Paris 06, GRC No. 5, ONCOTYPE-URO, Paris, France

² Departments of Urology, Pathology or Radiology, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Pitié-Salpêtrière & Tenon Hospitals, Paris, France

³ CeRePP, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

suggest that the worse outcome could be driven by molecular events present at early stage (in the low Gleason grade component of the tumor) [5]. Therefore, the clinical stage, the Gleason score and the PSA level that are currently the usual predictors of aggressive disease must remain imperfect. Thus, the variability of PSA level, according to prostate volume, prostate inflammation, age-related androgenic status or genetic variability, is widely recognized. The histopathological analysis from the standard template of prostate biopsy is obtained from only a small sample of a potentially heterogeneous tumor and therefore may underestimate tumor volume and aggressiveness when compared with findings from postsurgical pathology. Due to the need to improve the evaluation of tumor status at disease diagnosis, there is growing excitement regarding the molecular assessment of samples from blood, from post-digital rectal examination (DRE) urine or from prostatic biopsy tissues (tumoral and not tumoral) to help determine the presence of an aggressive/lethal prostate cancer. In the same goal, recent technical developments and protocols in magnetic resonance imaging (MRI) have been developed to more accurately evaluate the tumor aggressiveness status.

The recently acquired knowledge on carcinogenesis of prostate cancer brings new insights into the development of prostate cancer biomarkers. Prostate carcinogenesis is an unstable continuum of combination of various molecular events including various genetic or epigenetic events, such as chromosomal rearrangements (fusion genes), amplifications or deletions, point mutations and DNA methylation alterations. The progression to the lethal stage involves mainly chromosomal rearrangements, according to the model of the punctuated progression: “chromoplexy” [6]. Chromoplexy drives evolution of PCa by inducing structural rearrangements such as ERG fusion with TMPRSS2 (21q22.2), a major target of the androgen receptor (AR) activation, or/and by disrupting tumor suppressor genes such as NKX3-1, TP53, RB1, CDKN3 or PTEN. Early molecular events usually reported in human prostate carcinogenesis are loss of 8p, including the NKX3-1 suppressor gene locus [7], CpG island promoter methylation of GSTP1, APC or RASSF genes [8] and overexpression of PCA3/DD3 [9] or AMACR [10]. The TMPRSS2-ERG fusion has been found in 15 % of early-stage prostate cancer patients who were followed up by active surveillance [11]. In order to discriminate between patients likely to have a progressive disease versus those who are unlikely to progress, candidate events identified from large-scale omics’ discovery programs on high-grade or metastatic diseases have been evaluated in translational research. The more relevant molecular events are 10q24 deletion including the PTEN locus and 8q24 gain including the MYC locus. Overexpression of anti-apoptotic genes such as AR, focal adhesion/Src family genes or BCL2 genes, low expression of cell cycle regulators such as p27/CDKN1B or p21/CDKN1A genes, dysregulated expression of the polycomb-group

oncogenes including EZH2 or BMI1 genes, hypermethylation of CD44, or HOXD3 and PTGS2/COX2 have also been underlined as prognosis markers. Metabolomic approaches identified signatures including sarcosine, glutamic acid or cysteine molecules as tissue/urine markers [12]. New insights into signaling pathways include microRNA expression such as regulation of EZH2 by miR-101/miR-449 which is somatically lost in 37 % of clinically localized prostate cancer cells, or androgen regulation of miR-21 which targets the PTEN/AKT3 signaling cascade, or such as miR-101/miR-26 which are also effectors of MYC expression [13]. Moreover, recent findings indicate that despite frequent genomic heterogeneity in primary tumors, most metastatic cancers arise from a single precursor cancer cell. These studies performed on mouse prostate cancer stem cells confirm the cooperative role of PTEN deletion, MYC amplification and gene fusion/ERG amplification in early events of prostate carcinogenesis [14]. Moreover, it is also supposed that the molecular changes, occurring before morphological changes, can also predict aggressiveness outcome. Progression from a low-risk to a clinical or early metastatic disease involves also epigenetic changes in tumoral microenvironment. The tumor microenvironment (stroma) has then been pointed out as a candidate target as signature of aggressiveness or for early therapeutic intervention. Endogenous microenvironmental factors including steroid intracrine metabolisms, inflammatory/immune or neurogenesis are involved in prostate carcinogenesis.

Molecular markers in blood and urine

In order to enhance the specificity of total PSA (hK3) blood level or PSA density (ratio PSA/prostate volume), other forms of circulating PSA (free PSA, Pro2PSA) or kallikrein (hK2) have been evaluated and introduced in predictive algorithms that give prognostic score. In order to obtain the administration approval, the first targeted market of these tests was to help reduce the number of unnecessary biopsies and overdiagnosis of indolent prostate cancer. Thus, the Prostate Health Index [ϕ hI: (Pro2PSA/free PSA) \times total PSA^{1/3}] developed by Beckman Coulter, Inc. was approved by the Food and Drug Administration (FDA) in 2012. This biological test, performed on serum, is based on a subcategory of free PSA called pro-PSA and is estimated to be 2.5 times more specific in detecting PCa than a PSA screening [15]. Moreover, a ϕ hI > 40 correlates with high-grade and high-volume disease and, then, is more accurate to find aggressive cancers. More recently, it was also suggested that the 4Kscore™ test (OPKO Health, Inc.), that combines total PSA, free PSA, intact PSA, and kallikrein-related peptide 2 (hK2) [16], could be used to distinguish pathologically insignificant and aggressive disease (Gleason score ≥ 7) [17]. In the same time, prostate

cancer biomarkers detectable in urine sample have been identified and developed for clinical applications. In 2012, the PROGENSA® PCA3 assay, which measures the ratio of PCA3 RNA molecules to PSA RNA molecules to generate a PCA3 score, was the first assay approved by FDA on post-DRE urine samples. The PCA3 score correlated with the probability of positive biopsy, and scores >35 are associated with higher risk of PCa [18]. The prognostic value of PCA3 score remains controversial according to contradictory results and meta-analysis [19]. Therefore, PCA3 assay, as well as new generation urinary tests (Mi-Prostate Score, Prostarix), is mainly potentially indicated for men for whom a repeat biopsy would be recommended. The Mi-Prostate Score (University of Michigan MLabs), which combines the amount of serum PSA with the urine amounts of the PCA3 gene and of the TMPRSS2-ERG gene fusion, was shown to be significantly correlated with high-stage tumor, but poorly associated with other endpoints of aggressiveness, such as Gleason score, biochemical recurrence and lethality [20]. The Prostarix test (Metabolon, Inc.; Boswick Laboratories) resulted from research on the metabolomic alterations in prostate cancer reported in Nature by Sreekumar et al. [12]. Prostarix is based on a metabolic signature of four metabolites, including sarcosine, determined by liquid chromatography–mass spectrometry on a centrifuged pellet of post-DRE urine specimen. This test was also approved by FDA to help in the decision of repeat prostate biopsy.

Molecular markers on tissue from prostatic biopsy

Multiplex assays based on molecular signatures specific to prostate carcinogenesis, feasible on standard formalin-fixed paraffin-embedded prostate tissue, have been developed from bench to bedside as prognostic classifiers. Immunohistochemistry (IHC) for various markers involved in prostate cancer aggressiveness biological behavior (e.g., expression of the KI-67 proliferation marker) has been suggested to be associated with Gleason score for aggressiveness assessment. In the same way, FISH (fluorescent in situ hybridization) techniques (e.g., to detect PTEN deletion or MYC gain) have been reported to provide a molecular analysis of prostate cancer aggressiveness and long-term patient prognosis. Thus, the ProstaVysion test (Bostwick Laboratories) examines ERG gene fusion/translocation and the loss of the PTEN tumor suppressor gene. However, IHC or FISH remains limited at few markers on the same sample (<5). Molecular assays (e.g., quantitative RT-PCR), feasible on small tumor paraffin-embedded tissue samples (<1 mm) obtained by needle core biopsy, have been designed, by several companies, in order to profile signatures based on several dozens of markers: PROLARIST™

(Myriad Genetics, Inc.), ONCOTYPE DX™ (Genomic Health Inc.), DECIPHER® (GenomeDx, Inc.), Confirm-MDx for Prostate Cancer (MDxHealth, Inc.), Prostate Core Mitomic Test™ (Mitomics, Inc.), ProMark™ (Metamark Genetics, Inc.), Proveri Prostate cancer diagnostics (Proveri, Inc.). These tests and their suggested application are described in Table 1.

Magnetic resonance imaging

Magnetic resonance imaging of the prostate is the imaging modality of choice in PCa detection, localization and staging [31, 32]. Recently, the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) published prostate MRI guidelines in order to standardize the evaluation and reporting of prostate MRI [33]. The ESUR guideline includes a scoring system (PI-RADS) to evaluate prostate lesions on morphological and functional MRI sequences. This scoring system has been shown to be a valid diagnostic tool to help guide prostate biopsy procedures [34, 35].

MRI and prostate cancer detection

Magnetic resonance imaging has become more useful for the workup and follow-up of prostate cancer, with the addition of new techniques (diffusion-weighted MRI, dynamic contrast-enhanced MRI and MR spectroscopy) and technological advances (improvement in coil design and 3-T imaging systems). Both 1.5- and 3-T scanners are currently employed for prostate cancer diagnosis, with the latter becoming increasingly more available and generally preferred due to a higher signal-to-noise ratio, with a better structural and functional detail. Coil technology includes pelvic phased-array coil with or without endorectal coil. The debate over the need for an endorectal coil is still ongoing, but for detection and localization indications, the use of a phased-array coil is sufficient.

Indeed, the accuracy for the detection of cancer is increasing with multiparametric MRI, which consists of T1- and T2-weighted imaging combined with one or more functional MRI techniques as dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted imaging (DWI). Of all functional imaging, DWI is the most practical, fast and simple in use. Diffusion-weighted MRI is a non-invasive technique with which variations in the Brownian movement of water molecules are depicted and quantified with an apparent diffusion coefficient (ADC). For prostate cancer, *b* values between 500 and 2000 s/mm² are typically used. Water diffusion in biological tissues correlates inversely with tissue cellularity and the integrity of cell membranes. Prostate cancer tissue destroys the normal glandular structure of the prostate and replaces ducts, with a higher cellular density. Cancerous

Table 1 Molecular tests developed on tissue from prostatic biopsy

Test	Tissue, molecular assay and signature	Prognosis	Company Web site
PROLARIS™	Microdissected tumor tissue; qRT-PCR; 31 cell cycle progression (CCP) genes and 15 housekeeper genes	Correlation with recurrence, metastatic disease and lethal outcome [21, 22]	Myriad Genetics, Inc. http://www.myriad.com
ONCOTYPE DX™ Prostate cancer assay	Microdissected tumor tissue; qRT-PCR; 12 cancer-related genes from androgen pathway, cellular organization, proliferation pathway, stromal response and 5 housekeeper genes	Correlation with recurrence [23]	Genomic Health, Inc. http://www.genomichealth.com
DECIPHER®	Microdissected tumor tissue; qRT-PCR; 22 RNAs from coding (cellular organization, proliferation pathway; stromal/immune response) and non-protein coding regions	Correlation with recurrence, metastatic disease and lethal outcome [24, 25]	GenomeDx, Inc. http://genomedx.com
ConfirmMDx	Tissue from all biopsy cores; quantitative methylation-specific PCR (Q-MSP); hypermethylation of GSTP1, APC and RASSF1 genes	Correlation with positive biopsy [26, 27]	MDxHealth, Inc. http://mdxhealth.com
Prostate Core Mikomic Test™	Non-tumoral biopsy tissue; quantitative PCR; detection of a 3.4-kb large-scale deletion in mitochondrial DNA (mtDNA)	Correlation with positive biopsy [28]	Mitomics, Inc. http://www.mitomicsinc.com
ProMark™	Tumoral tissue, in situ quantitative multiplex immunofluorescence; 12-bis markers (FUS, PDSS2, DERL1, HSPA9, PLAG1, SMAD2, VDAC1, CUL2, YXB1, pS6, SMAD4, and ACTN1)	Correlation with aggressiveness and lethal outcome [29]	Metamark Genetics, Inc. http://www.metamarkgenetics.com
Proveri biopsy diagnostic test	Tumor-adjacent stroma; qRT-PCR; 114 genes related to stroma tissue that surrounds cancerous lesions	Correlation with positive biopsy [30]	Proveri, Inc. http://www.provericorp.com
Proveri prostatectomy prognostic test	Tumor-adjacent stroma; qRT-PCR; 15 genes related to stroma tissue that surrounds cancerous lesions	Correlation with outcome [30]	Proveri, Inc. http://www.provericorp.com

lesions will generally have restricted diffusion with lower ADCs than surrounding healthy prostate tissue and so will appear hypointense on ADC maps but hyperintense on the diffusion-weighted high b -value image. It was shown that the use of T2-weighted imaging combined with DWI improved sensitivity in detection of significant prostate cancer (81 vs. 54 %) and negative predictive value (0.88 vs. 0.77), compared with T2-weighted imaging alone [36].

The detection rate is higher for cancer with Gleason score ≥ 7 (sensitivity: 60 %, specificity: 81.8 %) than for that with Gleason ≤ 6 (sensitivity: 84.2 %, specificity: 66.6 %) [37]. The detection rate is also higher for cancer with tumor volume $>1 \text{ cm}^3$ than for that with a volume of $0.5\text{--}1 \text{ cm}^3$ (sensitivity: 87.7 vs. 82.6 %; $P = 0.02$) [37]. Thus, the diagnostic accuracy of multiparametric MRI increases with higher tumor volume and Gleason score. In this regard, sensitivities and specificities of 70–90 and 61–89 %, respectively, have been reported with negative predictive values between 85 and 95 % for clinically significant cancer [38].

Moreover, when compared with conventional ultrasound-guided biopsies, biopsies using targeted magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion were shown to be associated with an increased detection of high-risk prostate cancer and a decreased detection of low-risk prostate cancer [35, 39].

MRI and focal therapy

The introduction of focal therapy for treatment of low-grade PCA was conceived in an attempt to destroy the index lesion, generally defined as the largest volume lesion with the highest grade, while minimizing damage to non-cancerous tissue and sparing key structures, such as the neurovascular bundles and the external urinary sphincter [40]. A vital key to the success of selective focal ablation of the prostate is proper patient selection. In this regard, MRI can help to exclude patients with high-risk cancer that would be inappropriate for focal therapy. Indeed, MRI has the potential to provide information about volume, location, aggressiveness and local extension of prostate cancer. Moreover, before treatment, it allows the characterization of a cancer already diagnosed by biopsy and guides target biopsy protocol if necessary.

Studies have shown that pathological tumor volume correlates with pathological stage, pathological Gleason grade, margin status and disease progression after radical prostatectomy [41, 42]. Tumors smaller than about 0.5 cm^3 and with no Gleason pattern 4 or 5 are considered to be clinically insignificant and potentially appropriate for deferred therapy. Determining the index tumor volume may have implications for the disease management because it was shown that the index lesion is the biological driver of

prostate malignancy. MRI accurately estimates the index tumor volume [43]. Mazaheri et al. [44] have shown that prostate tumor volume measurements with T2 and DWI are accurate and well correlated with pathological tumor volume and Gleason grade. However, the association of T2w and DW MRI which detects the index tumor in 92 % of the cases underestimates both tumor volume and tumor burden compared to histology [45].

Sensitivity and especially specificity of T2-weighted MRI prostate cancer localization vary, ranging from 54–91 and 27–91 %, respectively [36, 43]. Localization accuracy with dynamic contrast-enhanced MRI increased to 72–91 %, as compared to 69–72 % for anatomic T2-weighted MRI only [46, 47]. The addition of DWI to T2-weighted MRI significantly improved sensitivity to 81 % (sensitivity for T2-weighted MRI alone, 54 %), whereas specificity was slightly lower for T2-weighted MRI combined with DWI (84 %) than for T2-weighted MRI alone (91 %) in this prospective prostatectomy-referenced study [36].

Gleason score has been shown to be an important prognostic factor for predicting biochemical failure (PSA progression), systemic recurrence and overall patient survival. Patients with well-differentiated tumors (Gleason score 2–6) generally have a favorable prognosis, while those with high-grade tumors (Gleason score 7–10) have higher rates of progression [48]. As the DWI does reflect cellular density, MRI is also potentially suitable for evaluating prostate cancer aggressiveness. Indeed, results for ADC as a possible marker of cancer aggressiveness are very promising. In a retrospective study of 3-T DWI ($b = 0, 50, 500, 800 \text{ s/mm}^2$), cancers with Gleason score 2–3 components were discerned from cancers with Gleason score 4–5 components, with an Az of 0.90 [49]. Furthermore, in a study of 1.5-T DWI ($b = 0, 600 \text{ s/mm}^2$) in 110 patients with 197 tumors, ADC values were negatively correlated with Gleason grades in peripheral zone prostate cancers of patients who underwent radical prostatectomy [50]. Confirming this result, numerous studies have reported a correlation between ADC value and histological Gleason score [51–53].

Until now, the best predictor of tumor aggressiveness in prostate cancer is the Gleason score, which can be obtained only with histopathological analysis of biopsy samples. Prostate biopsy, usually performed with a core needle inserted transrectally with real-time US guidance, remains an essential component of the diagnostic workup. But biopsy alone has been found insufficient for more than one-third of cases. Studies have consistently shown that at biopsy, tumor burden is undersampled, numerous tumor foci are missed, and the volume, grade and stage of disease are underrepresented [54]. MRI-guided prostate biopsy can potentially improve prostate cancer detection, because

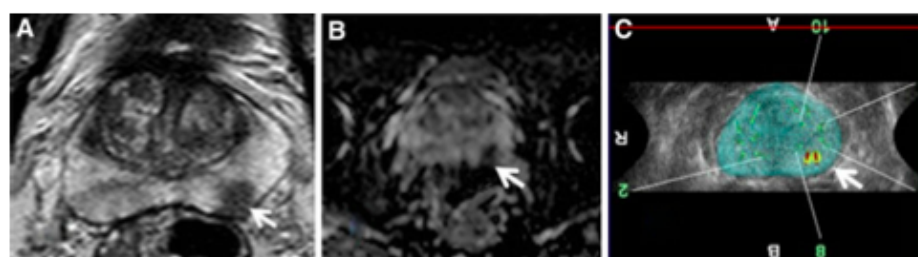


Fig. 1 Prostate MRI and three-dimensional transrectal ultrasound (3D TRUS) biopsies obtained by 3D elastic registration (Koelis, La Tronche, France) of a 57-year-old man with PSA of 6 ng/ml.

T2-weighted magnetic resonance imaging (a) and diffusion imaging (b) showed left focal hypointense with low apparent coefficient diffusion (ADC). Only targeted biopsies were positive (c)

multiparametric MRI-guided biopsy can be targeted toward previously determined regions that are suspicious for cancer (Fig. 1). Fused MRI- and transrectal US-guided prostate biopsy combine the advantages of each procedure in a single technique and offer a promising alternative to targeted prostate biopsies by directing the biopsy needle toward regions with an abnormal MRI appearance. In a recent series of 583 patients, using MRI-guided software-based MR/ultrasound fusion targeted biopsies of MRI lesions in addition to systematic 12-core biopsies demonstrated strong associations with cancer detection in patients with Gleason 7 or greater (OR 3.3, $P < 0.001$) and Gleason 8 or greater (OR 4.2, $P < 0.0001$) cancers [55]. Numerous studies have shown the role of performing prostate MRI to improve tumor visualization that allows targeted imaging-guided biopsies [34, 56, 57]. This not only would avoid biopsy-related artifact but also has potential for improving the yield of subsequent biopsy sessions by allowing targeting of suspicious regions on MR images. Thereby, the combination of MRI and biopsy can more accurately select low-risk patient for focal therapy avoiding undertreatment of high-risk prostate cancer and control the cancer with minimum impact on the patients' quality of life [56, 58].

Conclusion

By accurate non-invasive measurement of tumor volume, by accurate localization of the tumor within the prostate and by accurate determination of prognosis in relation with the Gleason score, the multiparametric MRI could substantially improve the determination of tumor prognosis and assist in the selection of the appropriate treatment for PCa patients, notably with unifocal prostate cancer. This becomes of particular importance for selection of patients who are appropriate candidates for focal ablation. Moreover, MRI guidance, allowing accurate definition of prostate cancer location, helps improve cancer detection in targeting

prostate biopsies and improves guidance of minimally invasive focal therapies. This constitutes an important step in personalizing treatment for prostate cancer. New challenges will consist in evaluating combination of MRI and molecular analyzes on targeted biopsy to better discriminate aggressive and low-risk prostate cancers.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Maattanen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A (2009) Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 360:1320–1328. doi:10.1056/NEJMoa0810084
- Heijnsdijk EA, de Koning HJ, Vermeulen P, Draaisma G, Roobol MJ, de Koning HJ (2009) Overdetection, overtreatment and costs in prostate-specific antigen screening for prostate cancer. *Br J Cancer* 101:1833–1838. doi:10.1038/sj.bjc.6605422
- Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB (1994) Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 271:368–374
- Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR (2009) Risk assessment for prostate cancer metastasis and mortality at the time of diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 101:878–887. doi:10.1093/jnci/djp122
- Haffner MC, Mosbruger T, Esopi DM, Fedor H, Heaphy CM, Walker DA, Adejola N, Gürel M, Hicks J, Meeker AK, Halushka MK, Simons JW, Isaacs WB, De Marzo AM, Nelson WG, Yegnasubramanian S (2013) Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer. *J Clin Invest* 123:4918–4922. doi:10.1172/JCI70354
- Baca SC, Prandi D, Lawrence MS, Mosquera JM, Romanel A, Drier Y, Park K, Kitabayashi N, MacDonald TY, Ghandi M, Van Allen E, Kryukov GV, Sboner A, Theurillat JP, Soong TD, Nickerson E, Auclair D, Tewari A, Beltran H, Onofrio RC, Boysen G, Guiducci C, Barbieri CE, Cibulskis K, Sivachenko A, Carter SL, Saksena G, Voet D, Ramos AH, Winckler W, Cipicchio M, Ardlie K, Kantoff PW, Berger MF, Gabriel SB, Golub TR, Meyerson M, Lander ES, Elemento O, Getz G, Demicheli F, Rubin

- MA, Garraway LA (2013) Punctuated evolution of prostate cancer genomes. *Cell* 153:666–677. doi:10.1016/j.cell.2013.03.021
7. Song H, Zhang B, Watson M, Humphrey P, Lim H, Milbrandt J (2009) Loss of Nkx3.1 leads to the activation of discrete downstream target genes during prostate tumorigenesis. *Oncogene* 28:3307–3319. doi:10.1038/ncr.2009.181
 8. Nelson W, De Marzo A, Yegnasubramanian S (2009) Epigenetic alterations in human prostate cancers. *Endocrinology* 150:3991–4002. doi:10.1210/en.2009-0573
 9. Popa I, Fradet Y, Beaudry G, Hovington H, Têtu B (2007) Identification of PCA3 (DD3) in prostatic carcinoma by in situ hybridization. *Mod Pathol* 20:1121–1127
 10. Rubin MA, Zhou M, Dhanasekaran SM, Varambally S, Barrette TR, Sanda MG, Pienta KJ, Ghosh D, Chinnaiyan AM (2002) Alpha-methylacyl coenzyme A racemase as a tissue biomarker for prostate cancer. *JAMA* 287:1662–1670
 11. Demicheli F, Fall K, Perner S, Andr n O, Schmidt F, Setlur SR, Hoshida Y, Mosquera JM, Pawitan Y, Lee C, Adami HO, Mucci LA, Kantoff PW, Andersson SO, Chinnaiyan AM, Johansson JE, Rubin MA (2007) TMPRSS2:ERG gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort. *Oncogene* 26:4596–4599
 12. Sreekumar A, Poisson LM, Rajendiran TM, Khan AP, Cao Q, Yu J, Laxman B, Mehra R, Lonigro RJ, Li Y, Nyati MK, Ahsan A, Kalyana-Sundaram S, Han B, Cao X, Byun J, Omenn GS, Ghosh D, Pennathur S, Alexander DC, Berger A, Shuster JR, Wei JT, Varambally S, Beecher C, Chinnaiyan AM (2009) Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression. *Nature* 457:910–914. doi:10.1038/nature07762
 13. Coppola V, de Maria R, Bonci D (2010) MicroRNAs and prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 17:F1–F17. doi:10.1677/ERC-09-017
 14. Frank SB, Miranti CK (2013) Disruption of prostate epithelial differentiation pathways and prostate cancer development. *Front Oncol* 3:273. doi:10.3389/fonc.2013.00273
 15. Loeb S, Catalona WJ (2014) The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv Urol* 6:74–77. doi:10.1177/1756287213513488
 16. Vickers AJ, Cronin AM, Aus G, Pihl CG, Becker C, Pettersson K, Scardino PT, Hugosson J, Lilja H (2008) A panel of kallikrein markers can reduce unnecessary biopsy for prostate cancer: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Göteborg, Sweden. *BMC Med* 6:19. doi:10.1186/1741-7015-6-19
 17. Parekh DJ, Punnen S, Sjoberg DD, Asroff SW, Bailen JL, Cochran JS, Concepcion R, David RD, Deck KB, Dumbadze I, Gambla M, Grable MS, Henderson RJ, Karsh L, Krisch EB, Langford TD, Lin DW, McGee SM, Munoz JJ, Pieczonka CM, Rieger-Christ K, Saltzstein DR, Scott JW, Shore ND, Sieber PR, Waldmann TM, Wolk FN, Zappala SM (2014) A multi-institutional prospective trial in the USA confirms that the 4Kscore accurately identifies men with high-grade prostate cancer. *Eur Urol* 66:1016–1021. doi:10.1016/j.eururo.2014.10.021
 18. Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, Ellis WJ, Marks LS, Fradet Y, Rittenhouse H, Groskopf J (2008) PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 179:1587–1592. doi:10.1016/j.juro.2007.11.038
 19. Leyten GH, Hessels D, Jannink SA, Smit FP, de Jong H, Cornel EB, de Reijke TM, Vergunst H, Kil P, Knipscheer BC, van Oort IM, Mulders PF, Hulsbergen-van de Kaa CA, Schalken JA (2014) Prospective multicentre evaluation of PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer. *Eur Urol* 65:534–542. doi:10.1016/j.eururo.2012.11.014
 20. Bradley LA, Palomaki GE, Gutman S, Samson D, Aronson N (2013) Comparative effectiveness review: prostate cancer antigen 3 testing for the diagnosis and management of prostate cancer. *J Urol* 190:389–398. doi:10.1016/j.juro.2013.02.005
 21. Cuzick J, Swanson GP, Fisher G, Brothman AR, Berney DM, Reid JE, Mesher D, Speights VO, Stankiewicz E, Foster CS, M ller H, Scardino P, Warren JD, Park J, Younus A, Flake DD 2nd, Wagner S, Gutin A, Lanchbury JS, Stone S, Transatlantic Prostate Group (2011) Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: a retrospective study. *Lancet Oncol* 12:245–255. doi:10.1016/S1470-2045(10)70295-3
 22. Cuzick J, Berney DM, Fisher G, Mesher D, M ller H, Reid JE, Perry M, Park J, Younus A, Gutin A, Foster CS, Scardino P, Lanchbury JS, Stone S, Transatlantic Prostate Group (2012) Prognostic value of a cell cycle progression signature for prostate cancer death in a conservatively managed needle biopsy cohort. *Br J Cancer* 106:1095–1099. doi:10.1038/bjc.2012.39
 23. Knezevic D, Goddard AD, Natraj N, Cherbavaz DB, Clark-Langone KM, Snable J, Watson D, Falzarano SM, Magi-Galluzzi C, Klein EA, Quale C (2013) Analytical validation of the Oncotype DX prostate cancer assay—a clinical RT-PCR assay optimized for prostate needle biopsies. *BMC Genomics* 14:690. doi:10.1186/1471-2164-14-690
 24. Karnes RJ, Bergstralh EJ, Davicioni E, Ghadessi M, Buerki C, Mitra AP, Crisan A, Erho N, Vergara IA, Lam LL, Carlson R, Thompson DJ, Haddad Z, Zimmermann B, Sierocinski T, Triche TJ, Kollmeyer T, Ballman KV, Black PC, Klee GG, Jenkins RB (2013) Validation of a genomic classifier that predicts metastasis following radical prostatectomy in an at risk patient population. *J Urol* 190:2047–2053. doi:10.1016/j.juro.2013.06.017
 25. Cooperberg MR, Davicioni E, Crisan A, Jenkins RB, Ghadessi M, Karnes RJ (2014) Combined value of validated clinical and genomic risk stratification tools for predicting prostate cancer mortality in a high-risk prostatectomy cohort. *Eur Urol* 66:1016–1021. doi:10.1016/j.eururo.2014.05.039
 26. Trock BJ, Brozman MJ, Mangold LA, Bigley JW, Epstein JI, McLeod D, Klein EA, Jones JS, Wang S, McAskill T, Mehrotra J, Raghavan B, Partin AW (2012) Evaluation of GSTP1 and APC methylation as indicators for repeat biopsy in a high-risk cohort of men with negative initial prostate biopsies. *BJU Int* 110:56–62. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10718.x
 27. Wojno KJ, Costa FJ, Cornell RJ, Small JD, Pasin E, Van Crielinge W, Bigley JW, Van Neste L (2014) Reduced rate of repeated prostate biopsies observed in ConfirmMDx clinical utility field study. *Am Health Drug Benefits* 7:129–134
 28. Robinson K, Creed J, Reguly B, Powell C, Wittock R, Klein D, Maggiah A, Klotz L, Parr RL, Dakubo GD (2010) Accurate prediction of repeat prostate biopsy outcomes by a mitochondrial DNA deletion assay. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 13:126–131. doi:10.1038/pcan.2009.64
 29. Shipitsin M, Small C, Giladi E, Siddiqui S, Choudhury S, Hussain S, Huang YE, Chang H, Rimm DL, Berman DM, Nifong TP, Blume-Jensen P (2014) Automated quantitative multiplex immunofluorescence in situ imaging identifies phospho-S6 and phospho-PRAS40 as predictive protein biomarkers for prostate cancer lethality. *Proteome Sci* 12:40. doi:10.1186/1477-5956-12-40
 30. Jia Z, Rahmatpanah F, Chen X, Lernhardt W, Wang Y, Xia X-Q, Sawyers A, McClelland M, Mercola D (2012) Expression changes in the stroma of prostate cancer predict subsequent relapse. *PLoS ONE* 7:e41371. doi:10.1371/journal.pone.0041371
 31. Futterer JJ (2007) MR imaging in local staging of prostate cancer. *Eur J Radiol* 63:328–334
 32. Yu KK, Hricak H (2000) Imaging prostate cancer. *Radiol Clin North Am* 38:59–85
 33. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, Rouviere O, Logager V, Futterer JJ, European Society

4 – L'imagerie peut-elle être un marqueur non invasif de l'agressivité du cancer de prostate ?

Nous avons montré que l'IRM était capable de stratifier le risque tumoral avant toute première série de biopsies, qu'elle pouvait être utilisée pour augmenter la performance des biopsies en ciblant les prélèvements sur les lésions suspectes.

Nous avons voulu associer l'information génomique avec l'information « macroscopique » phénotypique fournie par l'imagerie afin de déterminer des marqueurs prédictifs de l'agressivité du cancer de prostate.

Nous avons montré que les données anatomiques de l'imagerie (séquence en pondération T2, dimension des lésions cibles) et les données fonctionnelles, en particulier la séquence de diffusion, permettaient de prédire l'agressivité des cancers prostatiques, une agressivité définie sur la pièce de prostatectomie par les facteurs histologiques et en particulier le score de Gleason. Cependant, il existe une discordance entre ces différents marqueurs et l'analyse moléculaire. Pour certains patients considérés comme des faibles risques histologiques (Gleason=6), l'imagerie ne permettait pas de déterminer l'agressivité tumorale définie par le marqueur moléculaire du score Prolaris. Ces données confirment la place de l'imagerie et, en particulier, de la séquence de diffusion comme bio-marqueur de l'agressivité tumorale. Cependant, pour les patients n'ayant pas de marqueur d'agressivité sur l'imagerie, se discute l'intérêt de prélèvements ciblés sur les zones suspectes avec, en plus de l'analyse histologique, une analyse moléculaire afin de ne pas méconnaître une agressivité tumorale. Cette option serait particulièrement judicieuse pour les patients candidats à une surveillance active.

Résumé

Objectif

Identifier des bio-marqueurs pronostiques du cancer de prostate grâce à une corrélation radio-génomique intégrant l'analyse moléculaire et l'imagerie fonctionnelle.

Patients et Méthodes

106 patients avec un cancer de prostate (principalement à bas risque 60%) ont bénéficié d'une IRMmp avant une prostatectomie radicale avec une analyse histologique et génomique (CCP score). La corrélation entre les données de l'imagerie, du score de Gleason et du CCP score de la pièce opératoire était obtenue par régression logistique.

Résultats

Les patients avec un score de Gleason > 6 avaient sur l'imagerie une lésion de grand axe significativement plus élevé (13 vs 10 mm, $P = .0001$), et une valeur d'ADC moyen significativement plus bas (0.745 vs $0.88 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $P = .0001$) que les patients avec un score de Gleason 6. Un grand axe ≥ 10 mm (OR = 4.9; 95% CI, 1.7 to 14.0; $P = .0012$) et un score ADC $\leq 0.80 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (OR = 7.5; 95% CI, 3.0 to 18.7; $P < .0001$) étaient significativement associés à un score de Gleason >3. La combinaison d'un grand axe < 10mm et d'un score ADC $> 0.80 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ n'était retrouvée que pour des patients avec un Gleason 6. Cependant, pour 7 patients l'imagerie et l'analyse histologique ne permettaient pas le diagnostic de lésions potentiellement létales identifiées par un score CCP > 0.

Conclusion

L'association de l'imagerie fonctionnelle (ADC > 800) et morphologique (Grand axe < 10 mm) permettait de prédire le caractère faiblement agressif d'une tumeur. Cependant, pour certains patients, l'imagerie et l'analyse histologique ne permettaient pas de définir l'agressivité définie par l'analyse moléculaire. L'ensemble suggère que l'association de l'imagerie et d'une analyse moléculaire sur des prélèvements ciblés pourrait être une stratégie diagnostique utile pour certains patients, en particulier pour les patients à bas risque.

Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Predicts Postoperative Pathology but Misses Aggressive Prostate Cancers as Assessed by Cell Cycle Progression Score

Raphaële Renard-Penna, Géraldine Cancel-Tassin, Eva Comperat, Justine Varinot, Priscilla Léon, Morgan Roupert, Pierre Mozer, Christophe Vaessen, Olivier Lucidarme, Marc-Olivier Bitker and Olivier Cussenot*

From the Institut Universitaire de Cancérologie, ONCOTYPE-URO, GRC No. 5, Université Pierre et Marie Curie, Université Paris 06 (RR-P, GC-T, EC, JV, PL, MR, PM, CV, MOB, OC), Departments of Urology (PL, MR, PM, CV, MOB, OC), Pathology (EC, JV) and Radiology (RR-P, OL), Pitié-Salpêtrière Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris and Centre Recherche Pathologies Prostatique (GC-T, EC, MR, OC), Paris, France

Purpose: We identified prognostic biomarkers in prostate cancer by a radio-genomics strategy that integrates gene expression using the cell cycle progression score and medical images.

Materials and Methods: We obtained institutional review board approval and written informed consent from 106 men with prostate cancer, including 60% at low risk, who underwent multiparametric magnetic resonance imaging before radical prostatectomy was done and a cell cycle progression score was determined. The correlation between the results of multiparametric magnetic resonance imaging and Gleason grade or cell cycle progression score was assessed by logistic regression.

Results: Patients with primary Gleason grade greater than 3 had a longer median maximal tumor diameter (13 vs 10 mm) and a lower median apparent diffusion coefficient (0.745 vs $0.88 \times 10^{-3} \text{ mm}^2$ per second, each $p = 0.0001$) than those with primary Gleason grade 3 or less. Maximal diameter 10 mm or greater (OR 4.9, 95% CI 1.7 to 14.0, $p = 0.0012$) and apparent diffusion coefficient $0.80 \times 10^{-3} \text{ mm}^2$ per second or less (OR 7.5, 95% CI 3.0 to 18.7, $p < 0.0001$) were significantly associated with primary Gleason grade greater than 3. The combined measure of maximal diameter less than 10 mm and apparent diffusion coefficient greater than $0.80 \times 10^{-3} \text{ mm}^2$ per second identified only index lesions harboring primary Gleason grade 3. However, 7 of those lesions showed a molecular pattern of high risk lethal prostate cancer (cell cycle progression score greater than 0).

Conclusions: Multiparametric magnetic resonance imaging is able to predict low and high risk Gleason scores in the tumor. However, the cell cycle progression score did not completely match the imaging result. These findings suggest that management of early stages prostate cancer could strongly benefit by performing magnetic resonance imaging targeted biopsy coupled with molecular analysis.

Key Words: prostatic neoplasms, magnetic resonance imaging, cell cycle, neoplasm grading, prognosis

Abbreviations and Acronyms

ADC = apparent diffusion coefficient
CAPRA = Cancer of the Prostate Risk Assessment
CAPRA-S = CAPRA-Postsurgical
CCP = cell cycle progression
DW = diffusion-weighted
DWI = DW imaging
ESUR = European Society of Urogenital Radiology
mpMRI = multiparametric MRI
MRI = magnetic resonance imaging
PCa = prostate cancer
PSA = prostate specific antigen
ROI = region of interest
RP = radical prostatectomy
T2WI = T2-weighted imaging
Tmax = maximal diameter

Accepted for publication June 21, 2015.
Study received CPP Ile de France IV institutional review board approval.
Supported by Myriad Genetics.
* Correspondence: Hôpital Tenon, Service d'Urologie, Batiment Gabriel, 4 rue de la Chine, 75020 Paris, France (telephone: 00 33 1 01 56 01 75 38; FAX: 00 33 1 01 56 01 73 06; e-mail: olivier.cussenot@tmn.aphp.fr).

PROSTATE cancer is the most frequent malignancy and second most common cause of cancer death in Western countries. While some men have indolent disease, others have aggressive cancer and need radical treatment, which also causes significant morbidity. As a consequence of using PSA for PCa screening the majority of men are diagnosed with earlier stages of localized PCa. The Gleason grading system, which is the pathological reference standard for measuring the aggressiveness of PCa, is determined from only a small sample of a potentially heterogeneous tumor. Therefore, it may underestimate tumor volume and aggressiveness compared with postoperative pathology findings. There is a need to improve tumor sampling at disease diagnosis to more precisely guide therapeutic decisions. Improving initial risk stratification will result in more patients with indolent PCa who can be assigned to active surveillance while also identifying aggressive cancers that need treatment.

Prostate MRI is the imaging modality of choice for PCa detection, localization and staging.^{1,2} DW MRI is a functional imaging technique that quantifies random Brownian motion properties of water molecules (diffusion) in tissues and enables the characterization of PCa cellularity. The degree of restriction to water diffusion in biological tissue inversely correlates with tissue cellularity and cell membrane integrity. DWI quantification calculated by ADC improves the sensitivity of PCa detection and has been shown to be a noninvasive assessment of PCa aggressiveness.^{3–6} Thus, rapid advances in imaging technologies permit better anatomical resolution and provide noninvasive measurement of functional and physiological tissue, and lesion specific properties.

To assess the prognostic usefulness of mpMRI we evaluated the correlation between mpMRI results and previously validated indicators of tumor aggressiveness such as postoperative pathology findings or the tumor derived Prolaris® CCP score, which is based on the expression of cell cycle proliferation genes.⁷

MATERIALS AND METHODS

Study Population and MpMRI

From a nested cohort of patients treated with RP for localized PCa 106 with available mpMRI before RP and a Prolaris test on the RP specimen were selected. The table lists clinical features of these patients. All patients provided written informed consent to participate in the study. The study protocol was approved by the CPP Ile de France IV institutional review board.

All patients underwent mpMRI using a 1.5 Tesla MRI system (Achieva, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands or Aera, Siemens Healthcare, Erlangen,

Patient characteristics

Median age at diagnosis (95% range)	64.3	(47–73)
Median ng/ml preop PSA (range)	6.6	(2.3–17.0)
No. ng/ml/cc PSA density greater than 0.12 (%)	80	(75.5)
Median cc prostate vol (range)	36.5	(15–117)
No. pathological Gleason score (%):		
Less than 7	38	(35.8)
7	55	(51.9)
Greater than 7	13	(12.3)
No. grade 4 or 5	67	(63.2)
No. CAPRA score (%):		
Low (less than 3)	64	(60.4)
Intermediate (3–5)	37	(34.9)
High (greater than 5)	5	(4.7)
Median mm index tumor (range)	10	(3–30)
No. index tumor less than 10 mm	33	(31.1)
No. T2WI score (%):		
1	1	(0.9)
2	5	(4.7)
3	24	(22.6)
4	58	(54.7)
5	18	(17)
No. dynamic contrast enhanced MRI score (%):		
1	2	(1.9)
2	1	(0.9)
3	10	(9.4)
4	21	(19.8)
5	72	(67.9)
No. DWI score (%):		
1	1	(0.9)
2	2	(1.9)
3	8	(7.5)
4	20	(18.9)
5	75	(70.8)
ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /sec):		
Median (range)	0.825	(0.436–1.450)
No. greater than 0.80 (%)	54	(50.9)
Median ESUR PI-RADS (range)	14	(6–15)
No. Prolaris CCP score (%):		
Less than 0	66	(62.3)
0–1	33	(31.1)
Greater than 1	7	(7)

Germany) and a pelvic phased array coil. All examinations included nonenhanced thin turbo spin-echo T2-weighted MRI anatomical images acquired in 2 planes. Axial DW imaging of the prostate was performed using b-values of 50, 400 and 1,000 seconds per mm² (Aera system) or 0, 200 and 1,000 seconds per mm² (Achieva system) with inline reconstruction of the ADC map. After acquiring T1 relaxation data consecutive dynamic sequences were acquired after an intravenous bolus injection of 20 ml gadoterate meglumine (Dotarem®).

Images were analyzed by a dedicated radiologist (RRP) with more than 10 years of experience with prostate MRI.^{8,9} The radiologist was blinded to clinical data such as PSA, Gleason score and biopsy distribution. Analyses were performed on the respective workstations (Extended MR Workspace, Philips Healthcare or syngo®.via). Tmax, defined as the index lesion, was measured on T2-MRI or the ADC map as the maximal dimension of the largest lesion in the transverse plane. The index lesion was characterized according to the ESUR PI-RADS™ scoring system, which grades the level of suspicion for each MRI sequence (T2WI, DWI and dynamic contrast enhanced MRI scores) from 1 to 5, the sum of the scores (range 3 to 15) and the Likert scale (range 1 to 5).^{10–12}

ROI circle placement for ADC calculations was placed as large as possible on the target area. The most central region was chosen to decrease the chances of partial volume effects from outside the tumor. Thus, a single ADC ROI correlated to the histologically index proven lesion. ADC was calculated by mono-exponential regression.

CCP Score

After RP prostate specimens were fixed for 24 to 48 hours in 10% formalin. After fixation the samples were cut according to the Stanford/ISUP (International Society of Urological Pathology) 2005 protocol. Whole mount sections were cut at 3 μ m and colored by hematein-eosin-safran staining. After marking the tumor focus on the original slide the slide was superposed on the paraffin block and the corresponding focus was marked on the block. The tumor material was cut out of the block, again embedded in paraffin and 1 hematein-eosin-safran slide was cut to evaluate the percentage of tumor in the sample. Tumor samples were put in 1.5 ml microtubes.

Index lesions indicated by mpMRI were matched to RP specimens (fig. 1). They were then run elsewhere in accordance with the Prolaris protocol⁷ to establish the CCP score. Briefly after total RNA extraction and conversion in cDNA the expression of 31 genes involved in CCP and 15 housekeeping genes was measured by quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction.

To establish the CCP score for each sample the value of each of 3 replicates of each of the 31 CCP genes were normalized by subtracting the average of up to 15 non-failed housekeeper genes for that replicate. A higher CCP score is associated with a higher risk of biochemical recurrence after prostatectomy.^{7,13}

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed according to a pre-determined analysis plan including specific cutoff values for ADC (greater than 0.80×10^{-3} mm² per second), Tmax (less than 10 mm), ESUR PI-RADS sum score (3 or greater), PSA density (greater than 0.12 ng/ml/cc), primary Gleason grade (greater than 3), Gleason score (7 or greater), CAPRA-S score (3 or greater) and CCP score (less than 0). Median values of continuous variables were compared between patients with primary Gleason grade 3 or less vs greater than 3 or CAPRA score less than 3 vs 3 or greater using the Mann-Whitney rank sum test. OR was estimated as a measure of the relative risk of primary Gleason grade greater than 3, or CAPRA-S score 3 or greater and the 95% CI. The Spearman rank correlation test was used to evaluate correlations between clinical and MRI parameters, CCP score and tumor Gleason score. All statistical analyses were performed with MedCalc 12.7.0 (<https://www.medcalc.org/>) with $p < 0.05$ considered significant.

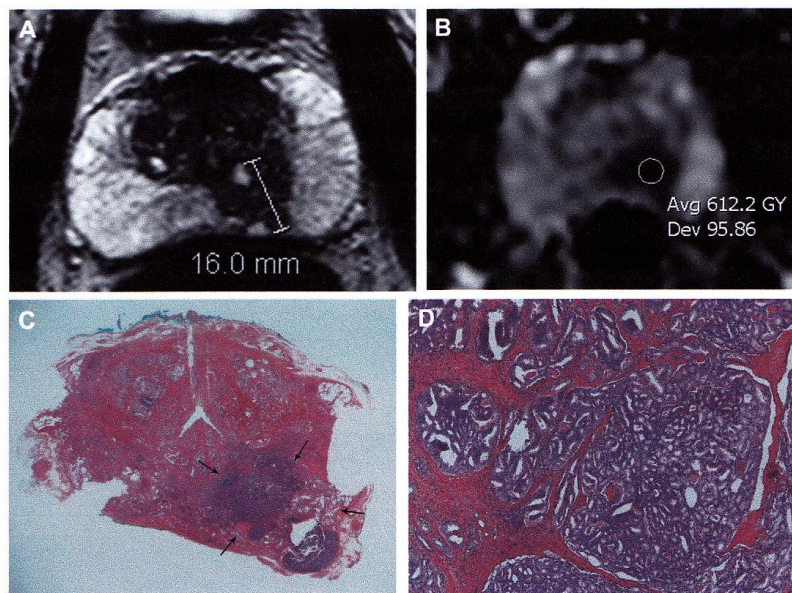


Figure 1. Findings in 62-year-old man with PCa, preoperative PSA 10.2 ng/ml and surgical Gleason score 8 (4 + 4). **A**, axial T2WI closest to histopathology slide (**C**) reveals low signal intensity lesion in left mid portion of prostate. Lesion maximal diameter was measured at 16 mm. **B**, ADC map shows placement of circular ROI over low signal intensity lesion. ROI yielded ADC of 0.61×10^{-3} mm² per second. **C**, scanned whole mount section demonstrates real size of adenocarcinoma (arrows) in left mid portion of prostate. Reduced from $\times 4$. **D**, adenocarcinoma Gleason score was 8 (4 + 4) with cribriform tumor aspects. Reduced from $\times 4$.

RESULTS

The distribution of age at surgery, prostate volume, Tmax of the index tumor, ESUR PI-RADS sum score and ADC was compared between patients with PCa as stratified by primary Gleason grade (3 or less vs greater than 3) or by CAPRA-S score (less than 3 vs 3 or greater). No difference was observed for age at surgery. Compared to patients with primary Gleason grade 3 or less those with primary Gleason grade greater than 3 had smaller median prostate volume (30 vs 39 cc, $p = 0.04$), longer median Tmax (13 vs 10 mm, $p = 0.0001$), lower median ADC (0.745 vs 0.88×10^{-3} mm² per second, $p = 0.0001$) and a slightly higher median ESUR PI-RADS sum score (14 vs 13, $p = 0.0003$). Similarly compared to patients with a CAPRA-S score less than 3 those with a CAPRA-S score of 3 or greater had a smaller median prostate volume (29.5 vs 39 cc, $p = 0.03$), longer median Tmax (14 vs 10 mm, $p < 0.0001$), lower median ADC (0.749 vs 0.88×10^{-3} mm² per second, $p = 0.0004$) and a slightly higher median ESUR PI-RADS sum score (14 vs 13.5, $p = 0.0003$, fig. 2). Tmax, ADC and ESUR PI-RADS sum score were significantly related to aggressiveness as defined by Gleason and CAPRA-S score ranges.

PSA density greater than 0.12 ng/ml/cc (OR 4.3, 95% CI 1.4 to 13.6, $p = 0.0062$ and OR 7.3, 95% CI 2.0 to 26.2, $p = 0.0003$), Tmax 10 mm or greater (OR 4.9, 95% CI 1.7 to 14.0, $p = 0.0012$ and OR 5.8, 95% CI 2.0 to 16.6, $p = 0.0003$), ADC 0.80×10^{-3} mm² per second or less (OR 7.5, 95% CI 3.0 to 18.7, $p < 0.0001$ and

OR 6.4, 95% CI 2.7 to 15.3, $p < 0.0001$) and ESUR PI-RADS sum score 13 or greater (OR 5.5, 95% CI 1.9 to 15.8, $p = 0.0015$ and OR 3.9, 95% CI 1.5 to 10.5, $p = 0.0051$) were significantly associated with pathological primary Gleason grade greater than 3 and with CAPRA-S score 3 or greater, respectively.

We then calculated specificity and sensitivity to predict primary Gleason score greater than 3, CAPRA-S score 3 or greater, or CCP score greater than 0 for ADC, Tmax and ESUR PI-RADS sum score using the predefined cutoff. Sensitivity and specificity to predict primary Gleason grade greater than 3 were 87.2% and 44.8% for ESUR PI-RADS, 87.2% and 41.8% for Tmax, and 76.9% and 69.2% for ADC, respectively. Sensitivity and specificity to predict CAPRA-S score 3 or greater were 88.1% and 43.8% for Tmax, 83.3% and 43.8% for ESUR PI-RADS, and 73.8% and 69.4% for ADC, respectively. Sensitivity and specificity to predict CCP score greater than 0 were 80.0% and 40.9% for ESUR PI-RADS, 76.9% and 69.2% for ADC, and 75.0% and 34.8% for Tmax, respectively.

ADC negatively correlated with Gleason score ($\rho = -0.56$, $p < 0.0001$), ESUR PI-RADS sum score ($\rho = -0.51$, $p < 0.0001$), Tmax ($\rho = -0.50$, $p < 0.0001$) and CCP score ($\rho = -0.36$, $p = 0.0003$). A positive correlation was observed between Tmax and Gleason score ($\rho = 0.46$, $p < 0.0001$), between Tmax and ESUR PI-RADS sum score ($\rho = 0.61$, $p < 0.0001$), and between ESUR PI-RADS sum score and Gleason score ($\rho = 0.56$, $p < 0.0001$). No correlation was

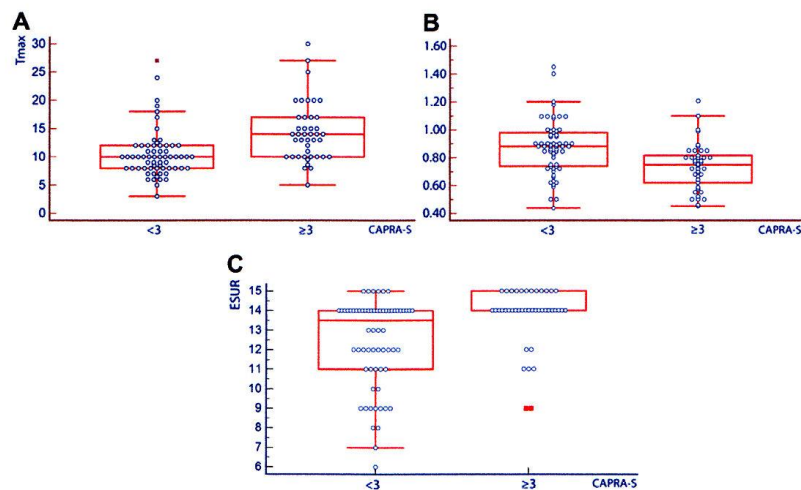


Figure 2. Results by CAPRA-S score range, including low—less than 3, and intermediate and high—3 or greater. A, Tmax. B, ADC. C, ESUR PI-RADS sum score. Horizontal lines indicate 10th, 25th, 50th (median), 75th and 90th percentiles.

found between Tmax and CCP score. CCP score also slightly correlated with Gleason score ($p = 0.199$, $p = 0.04$) and with ESUR PI-RADS sum score ($p = 0.26$, $p = 0.007$).

All 42 patients with Tmax 10 mm or greater and ADC $0.80 \times 10^{-3} \text{ mm}^2$ per second or less had Gleason score 7 or greater except 2 with a Gleason score of 6 (3 + 3) but in whom the CCP score was greater than 0 (fig. 3, A and C). On the other hand the combined measure of Tmax less than 10 mm and ADC greater than $0.80 \times 10^{-3} \text{ mm}^2$ per second, which was found in 24 patients in this cohort, identified only index lesions harboring primary Gleason grade 3 (fig. 3, B). However, the same combined metric (Tmax less than 10 mm and ADC greater than $0.80 \times 10^{-3} \text{ mm}^2$ per second) was unable to identify 7 patients harboring a RP specimen with a CCP score greater than 0 (fig. 3, C).

DISCUSSION

One of the most important goals of PCa management is to separate indolent disease from potentially lethal cancer. Defining low risk, indolent PCa

according to the D'Amico or CAPRA score typically uses criteria derived from autopsy information and radical prostatectomy specimens as described in 1994 by Epstein et al.¹⁴ The most commonly used criteria are pathological assessment of the RP specimen to define Gleason score less than 7 (without Gleason pattern 4 or 5) and tumor volume less than 0.5 cm^3 (less than 10 mm in diameter) based on the largest tumor lesion (ie the dominant or index tumor).¹⁵

Recently there has been growing excitement regarding the molecular assessment of prostate tissue on biopsy or prostatectomy specimens to help determine aggressive/lethal PCa. Of particular use is the CCP score, which was validated as a novel tool to assess PCa aggressiveness (high risk of recurrence or specific mortality).^{7,16,17} Moreover, CCP score only weakly correlated with the classic clinicopathological prognostic factors used in prediction models such as the CAPRA-S score. Finally new insights into the molecular history of PCa using genomic analysis demonstrate that lesions with low Gleason score (less than 7) can hide molecular seeds that will determine the metastatic and lethal outcome.¹⁸

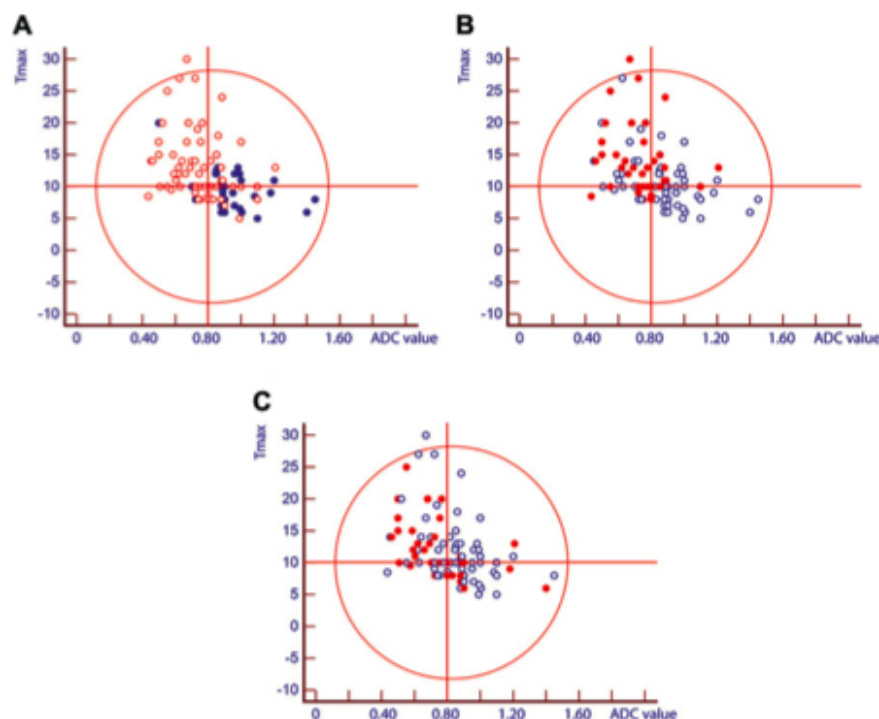


Figure 3. Distribution of 106 patients with PCa by ADC and Tmax MRI parameters. A, by Gleason score less than 7 (blue circles) vs 7 or greater (red circles). B, by primary Gleason grade less than 4 (blue circles) vs 4 or greater (red circles). C, by CCP score 0 or less (blue circles) vs greater than 0 (red circles).

Recently ESUR published prostate MRI guidelines to standardize the evaluation and reporting of prostate MRI.¹¹ ESUR guidelines include the PI-RADS scoring system to evaluate prostate lesions on morphological and functional MRI sequences. This scoring system has been shown to be a valid diagnostic tool to help guide prostate biopsy procedures.^{10,19} Moreover, among the functional sequences DWI quantified by ADC correlated with Gleason score and, thus, could help characterize PCA aggressiveness.^{4–6}

Our results show that the DWI/ADC value and T_{max} can help predict aggressiveness according to Gleason score. In our study ADC inversely correlated with surgical Gleason scores and there was a statistically significant separation of median ADC in patients with primary Gleason grade 3 or less vs greater than 3. These results confirm the correlation between ADC and histological Gleason score reported in previous studies.^{4–6,20–22}

The size of the index tumor has also previously been shown to correlate with Gleason score. There are different methods to evaluate PCA volume but accurate measurement is difficult and time-consuming. In this study we used a rapid, simple and objective method based on size instead of volume by measuring T_{max} of the largest tumor on T2W1 and the ADC map, a method that was validated in a previous study.²³ We found that this diameter was also related to aggressiveness as defined by Gleason score. Moreover using a combination of ADC and T_{max} with a specific cutoff we were able to distinguish patients with high Gleason score (7 or greater) or with only primary Gleason grade 3 (low risk).

However, we found that ADC and T_{max} cannot accurately identify all potentially aggressive PCas defined by the molecular CCP score. Indeed the combined metric of T_{max} less than 10 mm with ADC greater than $0.80 \times 10^{-3} \text{ mm}^2$ per second, which was found in 24 patients with only primary Gleason

grade 3, was unable to identify 7 (29.2%) of these patients with an aggressive tumor as defined by CCP score greater than 0. Two of these 7 men with a CCP score greater than 0 had a surgical Gleason score of 7 (3 + 4) while 5 had a score of 6 (3 + 3). Median size of the index lesion was 8 mm (range 6 to 9), median ADC was $0.88 \times 10^{-3} \text{ mm}^2$ per second (range 0.83 to 1.4) and median ESUR PI-RADS sum score was 12 (range 6 to 14). In patients with apparently low risk disease aggressiveness as assessed by molecular markers could not have been predicted by MRI or by the surgical primary Gleason grade.

CONCLUSIONS

In what is to our knowledge the first study of the radiogenomics correlation of PCA we confirmed that functional MRI (diffusion) and morphological MRI (T_{max}) correlated well with tumor aggressiveness as defined by Gleason and genomic scores. However, the association of MRI with pathological score misses some of the aggressive and potentially lethal PCas defined by the CCP Prolaris score. This suggests that management of early stages PCA could strongly benefit from MRI targeted biopsy and subsequent molecular analysis, such as the CCP score for an accurate outcome prediction in PCA. This is an important step in personalizing treatment for PCA.

ACKNOWLEDGMENTS

Patrick Korman, Myriad Genetics SAS, France and Steve Stone, Myriad Genetics, Salt Lake City, Utah, evaluated gene expression signatures in blinded fashion and critically read the manuscript. Cecile Gaffory assisted with the manuscript. Index lesions on mpMRI were run at the Myriad Research Laboratory.

REFERENCES

1. Futterer JJ: MR imaging in local staging of prostate cancer. *Eur J Radiol* 2007; **63**: 328.
2. Yu KK and Hricak H: Imaging prostate cancer. *Radiol Clin North Am* 2000; **38**: 59.
3. Hosseinzadeh K and Schwarz SD: Endorectal diffusion-weighted imaging in prostate cancer to differentiate malignant and benign peripheral zone tissue. *J Magn Reson Imaging* 2004; **20**: 654.
4. Hambrock T, Somford DM, Huisman HJ et al: Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. *Radiology* 2011; **259**: 453.
5. Tamada T, Sone T, Jo Y et al: Apparent diffusion coefficient values in peripheral and transition zones of the prostate: comparison between normal and malignant prostatic tissues and correlation with histologic grade. *J Magn Reson Imaging* 2008; **28**: 720.
6. Verma S, Rajesh A, Morales H et al: Assessment of aggressiveness of prostate cancer: correlation of apparent diffusion coefficient with histologic grade after radical prostatectomy. *AJR Am J Roentgenol* 2011; **196**: 374.
7. Cuzick J, Swanson GP, Fisher G et al: Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2011; **12**: 245.
8. Puech P, Rouviere O, Renard-Penna R et al: Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy—prospective multicenter study. *Radiology* 2013; **268**: 461.
9. Renard-Penna R, Roupret M, Comperat E et al: Accuracy of high resolution (1.5 tesla) pelvic phased array magnetic resonance imaging (MRI)

- in staging prostate cancer in candidates for radical prostatectomy: results from a prospective study. *Urol Oncol* 2013; **31**: 448.
10. Portalez D, Mozer P, Cornud F et al: Validation of the European Society of Urogenital Radiology scoring system for prostate cancer diagnosis on multiparametric magnetic resonance imaging in a cohort of repeat biopsy patients. *Eur Urol* 2012; **62**: 986.
 11. Barentsz JD, Richenberg J, Clements R et al: ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012; **22**: 746.
 12. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C et al: Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol* 2011; **59**: 477.
 13. Cooperberg MR, Simko JP, Cowan JE et al: Validation of a cell-cycle progression gene panel to improve risk stratification in a contemporary prostatectomy cohort. *J Clin Oncol* 2013; **31**: 1428.
 14. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M et al: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994; **271**: 368.
 15. Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ et al: Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol* 1998; **160**: 2407.
 16. Bishoff JT, Freedland SJ, Gerber L et al: Prognostic utility of the cell cycle progression score generated from biopsy in men treated with prostatectomy. *J Urol* 2014; **192**: 409.
 17. Shore N, Concepcion R, Saltzstein D et al: Clinical utility of a biopsy-based cell cycle gene expression assay in localized prostate cancer. *Curr Med Res Opin* 2014; **30**: 547.
 18. Haffner MC, Mosbruger T, Escpi DM et al: Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer. *J Clin Invest* 2013; **123**: 4918.
 19. Mozer P, Roupret M, Le Cossec C et al: First round of targeted biopsies using magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion compared with conventional transrectal ultrasonography-guided biopsies for the diagnosis of localized prostate cancer. *BJU Int* 2015; **115**: 50.
 20. Ito Y, Nakanishi K, Narumi Y et al: Clinical utility of apparent diffusion coefficient (ADC) values in patients with prostate cancer: can ADC values contribute to assess the aggressiveness of prostate cancer? *J Magn Reson Imaging* 2011; **33**: 167.
 21. Kobus T, Vos PC, Hambrook T et al: Prostate cancer aggressiveness: in vivo assessment of MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging at 3 T. *Radiology* 2012; **265**: 457.
 22. Turkbey B, Shah VP, Pang Y et al: Is apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T MR images? *Radiology* 2011; **258**: 488.
 23. Mizuno R, Nakashima J, Mukai M et al: Maximum tumor diameter is a simple and valuable index associated with the local extent of disease in clinically localized prostate cancer. *Int J Urol* 2006; **13**: 951.

5 – L’Imagerie est-elle un meilleur marqueur d’agressivité du cancer de prostate que les outils actuellement utilisés dans la stratégie diagnostique du cancer prostatique ? : corrélation de l’imagerie aux marqueurs moléculaires, cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques obtenus à partir du matériel de biopsies et des pièces de prostatectomie radicale.

L’IRM est-elle plus prédictive de l’agressivité du cancer de prostate que les biopsies prostatiques ?

Peu de publications ont corrélé les données des biopsies prostatiques aux données du Gleason de la pièce chirurgicale. Déterminer l’agressivité des cancers a une implication majeure sur la prise en charge des patients et le choix thérapeutique. Nous avons souhaité déterminer si l’imagerie était un meilleur facteur prédictif de l’agressivité tumorale définie par des marqueurs histologiques et moléculaires sur la pièce de prostatectomie que les marqueurs histologiques obtenus sur les prélèvements biopsiques.

Pour cela, nous avons corrélé les données de l’imagerie en suivant les recommandations européennes de la Société d’Imagerie Génito-Urinaire (avec une analyse indépendante de chacune des séquences morphologiques T2, de perfusion et de diffusion, le score Likert global) (167), aux données des biopsies (score de Gleason, longueur et nombre de prélèvements tumoraux), aux données histologiques de la pièce de prostatectomie (score de Gleason), immuno-histochimiques (KI67) et moléculaires (PTEN et score Prolaris).

Résumé

Objectif

Evaluer la performance de l’IRM pour prédire l’agressivité tumorale définie par les marqueurs histologiques, immuno-histochimiques et moléculaires sur les pièces de prostatectomie radicale pour une cohorte de patients ayant été classés à bas risque sur les biopsies de prostate.

Patients et Méthode

Soixante-sept patients traités par prostatectomie radicale pour un cancer prostatique défini à bas risque sur les biopsies prostatiques (Gleason 6 (3 + 3) et ayant bénéficié d’une IRM prostatique avant leurs biopsies ont été sélectionnés. Une quantification du CCP score et de l’expression de Ki-67 /PTEN était effectuée sur les pièces de prostatectomie radicale.

Résultats

L'agressivité du cancer comme définie par le score histologique de Gleason sur les pièces opératoires était sous-évaluée par les biopsies prostatiques pour 49.25 % des patients.

Le Coefficient Apparent de Diffusion (ADC) $< 0.80 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (P value: 0.003), le score de Likert > 4 (P value: 0.003) et la densité de PSA $> 0.15 \text{ ng/ml}$ (P value: 0.035) étaient significativement corrélés avec le score de Gleason final. Concernant l'agressivité tumorale définie par les marqueurs moléculaires, ADC $< 0.80 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ et un score de Likert > 4 , étaient également significativement associés avec une augmentation de Ki-67 (P value: 0.039 et P value: 0.01, respectivement). Il n'était pas trouvé d'association entre les données de l'IRM et du CCP score.

Conclusion

Une restriction forte, quantifiée par une diminution du score ADC est un meilleur indicateur de l'agressivité tumorale définie par les marqueurs moléculaires et l'analyse histologique des pièces opératoires, que les données histologiques obtenues à partir des biopsies prostatiques.

Apparent diffusion coefficient value is a strong predictor of unsuspected aggressiveness of prostate cancer before radical prostatectomy

Raphael Renard Penna^{1,2} · Geraldine Cancel-Tassin^{2,3} · Eva Comperat^{2,3,4} · Pierre Mozer⁵ · Priscilla Léon^{2,5} · Justine Varinot^{2,4} · Morgan Roupret^{2,3,5} · Marc-Olivier Bitker^{2,5} · Olivier Lucidarme¹ · Olivier Cussenot^{2,3,5,6}

Received: 10 December 2015 / Accepted: 10 February 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Abstract

Purpose To evaluate the use of multiparametric MRI (mp MRI) parameters in order to predict prostate cancer aggressiveness as defined by pathological Gleason score or molecular markers in a cohort of patients defined with a Gleason score of 6 at biopsy.

Methods Sixty-seven men treated by radical prostatectomy (RP) for a low grade (Gleason 6) on biopsy and mp MRI before biopsy were selected. The cycle cell proliferation (CCP) score assessed by the Prolaris test and Ki-67/PTEN expression assessed by immunohistochemistry were quantified on the RP specimens.

Results 49.25 % of the cancers were undergraded on biopsy compared to the RP specimens. Apparent diffusion coefficient (ADC) $< 0.80 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (P value 0.003), Likert score > 4 (P value 0.003) and PSA density $> 0.15 \text{ ng/ml/cc}$ (P value 0.035) were significantly associated with a higher RP Gleason score. Regarding molecular markers of aggressiveness, ADC $< 0.80 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ and Likert

score > 4 were also significantly associated with a positive staining for Ki-67 (P value 0.039 and 0.01, respectively). No association was found between any analyzed MRI or clinical parameter and the CCP score.

Conclusion Decreasing ADC value is a stronger indicator of aggressive prostate cancer as defined by molecular markers or postsurgical histology than biopsy characteristics.

Keywords Prostatic neoplasms · Diffusion magnetic resonance imaging · Biopsy · Prognosis · Biological markers

Introduction

In Europe, prostate cancer (PCa) is the most frequent non-cutaneous malignancy in men and the third most common cause of cancer death [1]. Diagnosis of PCa is based on prostate biopsy findings usually following elevated prostate-specific antigen (PSA) level and/or suspicious digital rectal examination. The clinical stage, the Gleason score and the PSA level are the strongest predictors of aggressive disease [2]. But diagnostic Gleason grading is obtained from only a small sample of a potentially heterogeneous tumor and therefore may underestimate its volume and aggressiveness when compared with findings from postsurgical pathology [3]. So, biopsies cannot completely represent the anatomic, functional and physiological properties of the lesion, particularly its size, location and morphology. Moreover, biopsies are invasive and could lead to side effects.

For those reasons, there is a need to develop new prognostic markers capable of predicting aggressiveness of PCa at diagnosis to more precisely guide therapeutic decisions and identify patients that need treatment. The recently

✉ Raphael Renard Penna
raphael.renardpenna@aphp.fr

¹ Academic Department of Radiology, Pitie-Salpetriere Hospital, AP-HP, UPMC Univ Paris 06, 83 Boulevard de l'Hopital, 75013 Paris, France

² GRC n°5, ONCOTYPE-URO, Institut Universitaire de Cancerologie, UPMC Univ Paris 06, Paris, France

³ CeRePP, Paris, France

⁴ Academic Department of Pathology, Pitie-Salpetriere Hospital, AP-HP, UPMC Univ Paris 06, Paris, France

⁵ Academic Department of Urology, Pitie-Salpetriere Hospital, AP-HP, UPMC Univ Paris 06, Paris, France

⁶ Academic Department of Urology, Tenon Hospital, AP-HP, UPMC Univ Paris 06, Paris, France

acquired knowledge on carcinogenesis of PCa brings new insights for the development of biomarkers especially regarding the molecular assessment of prostate tissue on biopsy or prostatectomy specimens. Of particular utility, the cell cycle progression (CCP) score has been validated to be a novel tool for assessment of PCa aggressiveness (high risk of recurrence or PCa specific mortality) [4]. Analysis of proliferation using Ki-67 staining and PTEN extinction based on immunohistochemistry (IHC) techniques was also used to assess aggressiveness on PCa tissues [5, 6].

Recent technical modifications and protocols in magnetic resonance imaging (MRI) have been developed to more accurately evaluate the tumor aggressiveness status. Diffusion weighted imaging (DWI) is a functional imaging technique that quantifies random Brownian motion properties of water molecules (diffusion) in tissues and enables the characterization of PCa architecture. The use of DWI and its quantification as calculated by apparent diffusion coefficient (ADC) improve the sensitivity and specificity of PCa detection and have been shown to be correlated with PCa aggressiveness as defined by Gleason score [7–10].

In this retrospective study, we evaluate the use of multiparametric (mp) MRI parameters in order to predict PCa aggressiveness as defined by pathological Gleason score, CCP score, Ki-67 or PTEN expression in a cohort of patients defined as low grade at biopsy.

Materials and methods

Study participants

From a consecutive cohort of patients treated by radical prostatectomy (RP) for PCa after 2005 in the Department of Urology from Pitie-Salpetriere Hospital, 67 patients were selected because they met the following criteria: mpMRI evaluation before trans-rectal ultrasound (TRUS) biopsy, Gleason 6 on prostate biopsy, a Prolaris™ test and staining of PTEN and Ki67 performed on RP specimen. Gleason scores on prostate biopsy and RP specimen were assessed by the same pathologist with more than 10 years of experience. All patients have provided written informed consent in order to participate in the study. The study protocol was approved by the CPP Ile de France IV Institutional Review Board.

Multiparametric MRI

Multiparametric MRI (mp MRI) was performed as previously described in Renard-Penna et al. [11]. Images were analyzed on the respective workstations (Extended MR Workspace Philips Healthcare or Syngo®.via), by a seasoned radiologist (RRP) with more than 10 years of

experience in prostate MRI [12, 13], who was blinded to clinical data such as PSA, Gleason score and biopsy distribution. T_{max} (defined as index lesion) was measured on T2-MRI or ADC map as the maximal dimension of the largest lesion in the axial plane. This largest lesion was graded on a LIKERT scale according to the European Society of Urogenital Radiology prostate MRI guidelines [14]. For ADC calculations, region of interest (ROI) circle was placed as large as possible on the target area. The most central region was chosen to reduce chances of partial volume effects from outside the tumor. Thus, a single ADC ROI was correlated with histologically index proven lesion. The prostate volume was measured with the traditional ellipsoid estimation based on the height (H), width (W) and length (L) of the prostate, using the formula: $H \times W \times L \times 0.523$ on T2-weighted MR images [15]. The PSA density was calculated from the ratio between PSA level and prostate volume estimated by MRI.

Management of RP specimen and molecular assays

After RP, prostate specimens were fixed cut according to the Stanford/ISUP (International Society of Urological Pathology) 2005 protocol. Index lesions pointed out by mpMRI were matched on RP specimen and cut out of the block following the protocol described in Renard-Penna et al. [11]. They were run in Myriad's Research Laboratory in accordance with the Prolaris™ protocol [4] to establish the CCP score. PTEN IHC was performed using the PREZEON assay [16]. IHC nuclear staining for Ki-67 was performed using antibodies directed against the proliferation marker Ki-67 (DakoCytomation) with 1/50 dilution. Expressions were quantified by two pathologists in a blind fashion, using a binary scoring system (0/1), where staining in $\leq 10\%$ of tumor cells was considered positive (1) for PTEN and staining in $> 5\%$ of tumor cells was considered positive (1) for Ki-67.

Statistical analysis

For the statistical analyses, all parameters were binary (0/1) encoded using predetermined specific cutoff values. Variables were encoded 1 if postsurgical Gleason score was > 6 , percentage of positive biopsy cores was $> 33\%$, ADC was $< 0.80 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, PSA density was > 0.15 , Likert score was > 4 , T_{max} was $> 10 \text{ mm}$, and CCP score was > 0 , respectively. Logistic regression analysis was used to assess associations using MedCalc™ software (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium). To assess mutual information between parameters, Bayesian analysis based on a supervised learning Markov blanket algorithm extended by an unsupervised learning algorithm was performed (Bayesia™ software, Bayesia Lab, Laval, France). We employed

tenfold cross-validation to help confirm the validity of predictions. A receiver operating characteristic (ROC) curve based on estimated probabilities from the Bayesian network was used to obtain the area under the ROC curve (AUC) as a measure of overall predictive performance.

Results

Among the 67 patients with a localized PCa treated by RP, 33 (49.25 %) had a tumor that was undergraded on prostate biopsy (Gleason 6) compared to the RP specimen (Gleason 7) (Table 1). ADC value on preoperative prostate MRI $<0.80 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ was the most significantly associated parameter with the final Gleason score (OR = 10.2; 95 % CI 2.9–35.6; P value 0.003). Likert score >4 (OR = 4.9; 95 % CI 1.7–13.8; P value 0.003) and PSA density $>0.15 \text{ ng/ml/cc}$ (OR = 3; 95 % CI 1.1–8.3; P value 0.035) were also significantly associated with the final Gleason score. No association was observed between $T_{\text{max}} > 10 \text{ mm}$ or percentage of positive biopsy cores $>33 \%$ and the final Gleason score. Sensitivity and specificity to predict final Gleason score were 58 and 88 % for ADC value, 73 and 65 % for Likert score, and 73 and 55 % for PSA density, respectively.

We used Bayesian network to evaluate the relationship between these parameters and undergrading on biopsy. The result of this analysis is shown in Fig. 1. This mutual information approach showed again that ADC value, Likert score and PSA density were the most informative parameters to predict undergrading on biopsy. The predictive model, resulting from the Bayesian analysis performed with all parameters, showed an AUC for prediction of surgical Gleason score of 0.80 (95 % CI 0.68–0.89; P value 0.009, Fig. 2).

Regarding molecular markers of aggressiveness, no association was found between any MRI or clinical parameter and the CCP score. In contrast, ADC value $<0.80 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ and the Likert score >4 were significantly associated with a positive staining for Ki-67 (OR = 4.8; 95 % CI 1.1–21.6; P value 0.039 and OR = 8.0; 95 % CI 0.9–68.0; P value 0.01, respectively). Only two of the 67 analyzed tumors showed a loss of expression of PTEN; we were then unable to perform a statistical analysis for this marker.

Discussion

Strategies of treatment vary between low-grade and aggressive prostate cancers. Ideally, choice of treatment should be based on reliable tools capable of assessing the exact stage and aggressiveness of the disease. The Gleason grading

system is the most important prognostic factor for measuring the PCa aggressiveness, with a higher grade indicating both increased tumor aggressiveness and likelihood of disease recurrence [17]. Patients with well-differentiated tumors (Gleason score 6) generally have a favorable prognosis, while those with high-grade tumors (Gleason score 7–10) have higher rates of progression [18]. Although Gleason grading has good intra-observer and inter-observer reliability, the exact concordance between the needle biopsy and RP specimen Gleason score is 45 % in contemporary series [3], whereas 27–60 % of cancers are being undergraded [19]. Several studies on patients who were eligible for active surveillance reported that up to 27 % were found with Gleason score of at least 7 on RP specimen [20]. In agreement with these studies, 49.25 % (33/67) of the patient from our population were undergraded on biopsy.

By combining the information derived from imaging and histology, we found that routine MRI was highly and significantly more accurate than TRUS biopsy for risk assessment of PCa aggressiveness in this population. MRI parameters, such as ADC value, LIKERT scale and PSA density, were correlated with PCa aggressiveness. Among the studied MRI parameters, DWI, quantified by ADC value, was the best predictor of PCa aggressiveness as defined by the final Gleason score obtained from prostatectomy specimen. We found that the tumor ADC value decreased significantly with the increase in the PCa aggressiveness and was more accurate than the percentage of positive biopsy cores for estimation of the Gleason score of RP specimen. Low ADC values may represent a strong risk factor for harboring a poorly differentiated PCa, independently of biopsy characteristics. Those results are concordant with previous studies [21, 22]. Indeed, numerous studies had reported a correlation between ADC value and histological Gleason score and support the concept of DWI as an imaging biomarker [8, 9, 23]. One of these studies performed on 24 patients had specifically assessed the correlation between MRI prostate biopsies and prostatectomy Gleason scores and had found similar results [24].

In this study, we used a specific cutoff for ADC value of $0.80 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ to differentiate among low and intermediate Gleason scores, but this remains controversial since this value is affected by intra-subject heterogeneity, patient age, body temperature and area of the ROI [25]. Although there are still no definite ADC cutoff value recommended for the differentiation among Gleason scores, use of DWI for estimation of PCa aggressiveness may already prove valuable for guidance on biopsy samples and for its integration into risk-assessment nomograms [24].

Among the other MRI parameters studied, Likert score >4 was well correlated with final Gleason score. LIKERT scale has been found to show excellent capabilities in detection of clinically important cancer foci with good inter-observer

Table 1 Patients' characteristics

Postsurgical Gleason score	Gleason 6	Gleason 7
Number (%)	34 (50.75)	33 (49.25)
Age at diagnosis (years)		
Median	61.9	65.5
Range	47–73	51–70
Preoperative PSA (ng/ml)		
Median	5.68	7.0
Range	2.3–13.4	3.0–17.0
Prostate volume (cc)		
Median	39	36
Range	19–83	20–117
PSAD (ng/ml/cc)		
Median	0.13	0.19
Range	0.04–0.55	0.08–0.52
PSAD > 0.15 ng/ml/cc (%)	16 (47.1)	24 (72.7)
ADC value ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)		
Median	0.900	0.775
Range	0.500–1.400	0.452–1.208
ADC < 0.80×10^{-3} mm ² /s (%)	4 (11.8)	19 (57.6)
Index tumor size (T_{max}) (mm)		
Median	9	11
Range	5–0	5–30
T_{max} > 10 mm (%)	11 (32.4)	18 (54.5)
Likert score		
Median	4	5
Range	2–5	3–5
LIKERT > 4 (%)	12 (35.3)	24 (72.7)
Number of positive biopsy cores		
Median	3	3
Range	1–9	1–11
Percentage of positive biopsy cores		
Median	18	22
Range	6–56	6–83
Percentage of positive biopsies > 33 % (%)	4 (11.8)	9 (27.3)
Maximum cancer core length (mm)		
Median	6	10
Range	2–13	1–18
Percentage of cancer length per core ^a		
Median	44	64
Range	13–100	8–100
Percentage of cancer length per core ^a > 33 % (%)	23 (67.6)	26 (78.8)
CCP score		
Median	−0.36	−0.17
Range	−1.13 to 1.11	−1.20 to 1.10
CCP > 0	11 (32.4)	11 (33.3)
Ki-67-positive staining (%)	0 (0)	9 (27.27)
PTEN-positive staining (%)	0 (0)	2 (6.7)

PSA prostate-specific antigen, ADC apparent diffusion coefficient, T_{max} maximal tumor size, PSAD PSA density, CCP cell cycle progression, Ki-67-positive staining Ki-67 staining in > 5 % of tumor cells, PTEN-positive staining PTEN staining in ≤ 10 % of tumor cells

^a Determined on the core harboring the maximum cancer length

agreement [26]. In accordance with previous observations [27], our results showed that it could also help in identifying aggressive foci.

Finally, the PSA density was a good predictive marker of PCa aggressiveness as defined by postsurgical Gleason score. The PSA density has been advocated as a possible refinement to PSA level, in order to compensate its variation due to benign prostate hyperplasia. Densities > 0.15 ng/ml/cc have been suggested to increase cancer risk [28]. Originally, the prostate volume was measured on TRUS. In our study, the PSA density was calculated using prostate volume estimated by MRI. Compared with TRUS, MRI has higher spatial resolution and better soft tissue contrast, and thus, it should provide more accurate and more robust volume estimation. Our results support the notion that PSA density calculated with the prostate volume estimated by MRI is potentially useful for identification of men with higher Gleason score.

A more innovative result of this study was the finding that two pre-biopsy MRI parameters, ADC value and Likert score, not only correlated significantly with the final prostatectomy Gleason score, but also with Ki-67 proliferation index. The presence of a positive staining for Ki-67 in PCa has been correlated with increased mitotic index and less favorable outcome [29]. Our data confirmed in a cohort of patients with low grade on biopsy, the inverse correlation observed between ADC values and Ki-67 proliferation index measurements in high-grade PCa [30].

In contrast, no association between the risk of lethal cancer defined by the CCP score and any MRI or clinical parameters was observed in this PCa population with low grade on biopsy. This suggests that molecular biomarkers such as the CCP score can be helpful in assessing prognosis patients with Gleason score 6 and without evidence of aggressiveness based on MRI.

However, our study had some limitations, notably the small number of included patients that does not allow generalizing our results, and the absence of targeted biopsy. Moreover, in this study, we only performed a quantitative analysis of diffusion imaging which is easy to implement in routine clinical practice, but others studies had shown that specific quantitative analyses of DCE imaging and texture features analyses could also be potential biomarkers of PCa aggressiveness [31, 32].

Our results showed that ADC values of suspicious areas on prostate MRI are strongly correlated with postsurgical Gleason score. Moreover, ADC values performed significantly better than TRUS biopsy Gleason scores for the prediction of PCa aggressiveness as defined by prostatectomy Gleason score or by Ki-67 proliferation index. These results were achieved with widely available MRI technology (1.5-Tesla systems), without the use of an endo-rectal coil, and are therefore ready for clinical practice. Our

Fig. 1 Respective relation between MRI and clinical parameters and biopsy undergrading. The size of each node (circle) is proportional to the mutual information between the MRI or clinical parameter and undergrading. The thickness of the arcs is proportional to the strength of the correlation between the two nodes. ADC < 800, apparent diffusion coefficient value less than $0.80 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; PSAD > 15 %, PSA density greater than 0.15 ng/ml/cc; Cible > 10 mm, maximal tumor size greater than 10 mm, LIKERT > 4, Likert score greater than 4; Nb33 % BP+, percentage of positive biopsies greater than 33 %

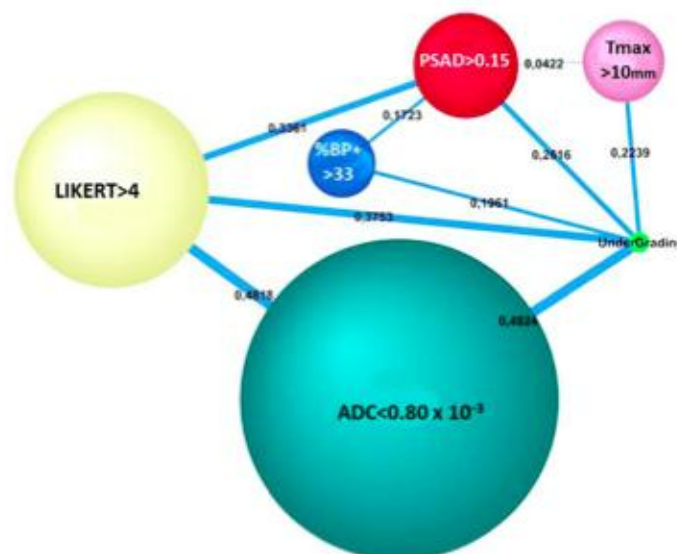
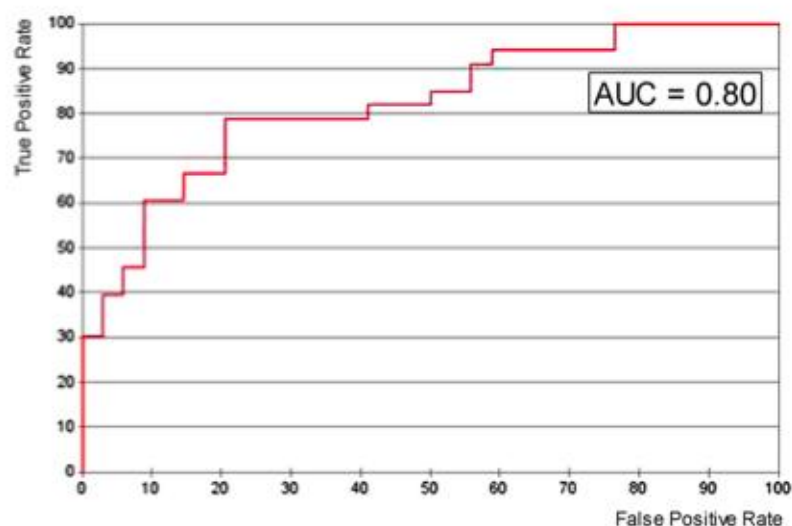


Fig. 2 Receiving operating curve for model established by Bayesian neural network. The receiving operating curve (ROC) resulted in a tenfold cross-validation, which is based on the estimated probabilities from the Bayesian network, with respect to the prediction of undergrading. An area under the curve (AUC) for prediction of surgical Gleason score of 0.80 (95 % CI 0.68–0.89; *P* value 0.009) is obtained



results suggest that MRI parameters, notably ADC value, coupled with PSA density or other prognostic parameters, have the potential to increase the sensitivity of predicting clinically significant PCa and more precisely to guide therapeutic decisions by identifying patients with aggressive cancers that need treatment.

Acknowledgments The authors thank Cecile Gaffory for helpful assistance in manuscript preparation. The authors thank Patrick Korman, Myriad Genetics SAS, France and Steve Stone, Myriad

Genetics, Salt Lake City, UT, for blinded evaluation of gene expression signatures.

Author's contribution RRenard-Penna was involved in protocol/project development and data collection, analyzed the data and wrote the manuscript; G. Cancel-Tassin analyzed the data and wrote the manuscript; E. Comperat was involved in data collection, analyzed the data and wrote the manuscript; P. Mozer, P. Léon, J. Varinot and M. Roupert were involved in data collection; M. O. Bitker and O. Lucidarme were involved in data management; and O. Cussenot was involved in protocol/project development and data management, analyzed the data and wrote the manuscript.

Funding Supported by Myriad Genetics which performed genetic tests. No author received any personal compensation for the study, financial or otherwise, nor does any investigator stand to benefit financially from the publication of this study.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest Olivier Cussenot has received a speaker honorarium and financial support for attending symposia from Myriad Genetics SAS, France. The other authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval All procedures performed in this study involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R et al (2012) GLOBOCAN v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base no. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. <http://globocan.iarc.fr>. Accessed on 11/01/2016
2. Partin AW, Kattan MW, Subong EN et al (1997) Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 277:1445–1451
3. Sved PD, Gomez P, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS (2004) Limitations of biopsy Gleason grade: implications for counseling patients with biopsy Gleason score 6 prostate cancer. *J Urol* 172:98–102
4. Cuzick J, Berney DM, Fisher G et al (2012) Prognostic value of a cell cycle progression signature for prostate cancer death in a conservatively managed needle biopsy cohort. *Br J Cancer* 106:1095–1099. doi:10.1038/bjc.2012.39
5. Verma R, Gupta V, Singh J et al (2015) Significance of p53 and ki-67 expression in prostate cancer. *Urol Ann* 7:488–493. doi:10.4103/0974-7796.158507
6. Cuzick J, Yang ZH, Fisher G et al (2013) Prognostic value of PTEN loss in men with conservatively managed localized prostate cancer. *Br J Cancer* 108:2582–2589. doi:10.1038/bjc.2013.248
7. Hambrook T, Somford DM, Huisman HJ et al (2011) Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. *Radiology* 259:453–461. doi:10.1148/radiol.11091409
8. Tamada T, Sone T, Jo Y et al (2008) Apparent diffusion coefficient values in peripheral and transition zones of the prostate: comparison between normal and malignant prostatic tissues and correlation with histologic grade. *J Magn Reson Imaging* 28:720–726. doi:10.1002/jmri.21503
9. Ito Y, Nakanishi K, Narumi Y, Nishizawa Y, Tsukuma H (2011) Clinical utility of apparent diffusion coefficient (ADC) values in patients with prostate cancer: Can ADC values contribute to assess the aggressiveness of prostate cancer? *J Magn Reson Imaging* 33:167–172. doi:10.1002/jmri.22317
10. Verma S, Rajesh A, Morales H et al (2011) Assessment of aggressiveness of prostate cancer: correlation of apparent diffusion coefficient with histologic grade after radical prostatectomy. *AJR Am J Roentgenol* 196:374–381. doi:10.2214/AJR.10.4441
11. Renard-Penna R, Cancel-Tassin G, Comperat E et al (2015) Multiparametric magnetic resonance imaging predicts postoperative pathology but misses aggressive prostate cancers as assessed by cell cycle progression score. *J Urol* 194:1617–1623. doi:10.1016/j.juro.2015.06.107
12. Puech P, Rouviere O, Renard-Penna R et al (2013) Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy-prospective multicenter study. *Radiology* 268:461–469. doi:10.1148/radiol.13121501
13. Renard-Penna R, Roupert M, Comperat E et al (2013) Accuracy of high resolution (1.5 tesla) pelvic phased array magnetic resonance imaging (MRI) in staging prostate cancer in candidates for radical prostatectomy: results from a prospective study. *Urol Oncol* 31:448–454. doi:10.1016/j.urolonc.2011.02.017
14. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R et al (2012) ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 22:746–757. doi:10.1007/s00330-011-2377-y
15. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL et al (2016) PI-RADS prostate imaging—reporting and data system: 2015, version 2. *Eur Urol* 69:16–40. doi:10.1016/j.eururo.2015.08.052
16. Schuetz A, Deleage C, Sereti I et al (2014) Initiation of ART during early acute HIV infection preserves mucosal Th17 function and reverses HIV-related immune activation. *PLoS Pathog* 10:e1004543. doi:10.1371/journal.ppat.1004543
17. Partin AW, Kattan MW, Subong EN et al (1997) Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 277:1445–1451
18. Meiers I, Waters DJ, Bostwick DG (2007) Preoperative prediction of multifocal prostate cancer and application of focal therapy: review 2007. *Urology* 70:3–8. doi:10.1016/j.urol.2007.06.1129
19. Greene KL, Cowan JE, Cooperberg MR et al (2005) Who is the average patient presenting with prostate cancer? *Urology* 66:76–82
20. Louie-Johnson M, Neill M, Treurnicht K, Jarmulowicz M, Eden C (2009) Final outcomes of patients with low-risk prostate cancer suitable for active surveillance but treated surgically. *BJU Int* 104:1501–1504. doi:10.1111/j.1464-410X.2009.08597.x
21. Itatani R, Namimoto T, Kajihara H et al (2014) Triage of low-risk prostate cancer patients with PSA levels 10 ng/ml or less: comparison of apparent diffusion coefficient value and transrectal ultrasound-guided target biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 202:1051–1057. doi:10.2214/AJR.13.11602
22. De Cobelli F, Ravelli S, Esposito A et al (2015) Apparent diffusion coefficient value and ratio as noninvasive potential biomarkers to predict prostate cancer grading: comparison with prostate biopsy and radical prostatectomy specimen. *AJR Am J Roentgenol* 204:550–557. doi:10.2214/AJR.14.13146
23. Kobus T, Vos PC, Hambrook T et al (2012) Prostate cancer aggressiveness: in vivo assessment of MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging at 3 T. *Radiology* 265:457–467. doi:10.1148/radiol.12111744
24. Bittencourt LK, Barentsz JO, de Miranda LC, Gasparetto EL (2012) Prostate MRI: diffusion-weighted imaging at 1.5 T correlates better with prostatectomy Gleason Grades than TRUS-guided biopsies in peripheral zone tumours. *Eur Radiol* 22:468–475. doi:10.1007/s00330-011-2269-1
25. Vargas HA, Akin O, Franiel T et al (2011) Diffusion-weighted endorectal MR imaging at 3 T for prostate cancer: tumor detection and assessment of aggressiveness. *Radiology* 259:775–784. doi:10.1148/radiol.11102066
26. Renard-Penna R, Mozer P, Cornud F et al (2015) Prostate imaging reporting and data system and Likert scoring system: multiparametric MR imaging validation study to screen patients for initial biopsy. *Radiology* 275:458–468. doi:10.1148/radiol.14140184

27. Harada T, Abe T, Kato F et al (2015) Five-point Likert scaling on MRI predicts clinically significant prostate carcinoma. *BMC Urol* 15:9. doi:10.1186/s12894-015-0087-5
28. Benson MC, Whang IS, Pantuck A et al (1992) Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 147:815–816
29. Revelos K, Petraki C, Gregorakis A et al (2005) p27(kip1) and Ki-67 (MIB1) immunohistochemical expression in radical prostatectomy specimens of patients with clinically localized prostate cancer. *In Vivo* 19:911–920
30. Zhang J, Jing H, Han X, Huang Z, Cao Z, Liu Q (2013) Diffusion-weighted imaging of prostate cancer on 3T MR: relationship between apparent diffusion coefficient values and Ki-67 expression. *Acad Radiol* 20:1535–1541. doi:10.1016/j.acra.2013.09.007
31. Cho E, Chung DJ, Yeo DM et al (2015) Optimal cut-off value of perfusion parameters for diagnosing prostate cancer and for assessing aggressiveness associated with Gleason score. *Clin Imaging* 39:834–840. doi:10.1016/j.clinimag.2015.04.020
32. Vignati A, Mazzetti S, Giannini V et al (2015) Texture features on T2-weighted magnetic resonance imaging: new potential biomarkers for prostate cancer aggressiveness. *Phys Med Biol* 60:2685–2701. doi:10.1088/0031-9155/60/7/2685

IV – CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les travaux de cette thèse ont permis de montrer que l'association de l'imagerie aux marqueurs biologiques, histologiques et moléculaires, permettait de détecter et de caractériser le cancer de prostate, et que cette association était plus performante que la stratégie actuellement proposée et recommandée pour le diagnostic du cancer de prostate (association du toucher rectal, du taux de PSA sanguin et des biopsies prostatiques selon un schéma standard à 12 prélèvements).

L'IRM grâce à son exceptionnelle résolution spatiale permet une analyse au niveau cellulaire. Elle donne des informations à l'échelle moléculaire, sur l'organisation fonctionnelle des cellules et des tissus. L'imagerie « phénotypique » représente la somme des caractéristiques complexes qui prennent en compte les caractéristiques moléculaires et physiologiques d'un tissu tumoral au sein d'un organe. L'imagerie anatomique et fonctionnelle permet une analyse tridimensionnelle de l'organisation et de l'interaction entre les différents types de cellules et leur environnement.

L'ensemble donne une information différente et complémentaire des données cliniques, biologiques, histologiques et moléculaires qui sont effectuées idéalement à partir des prélèvements biopsiques et par conséquent n'explore qu'une partie du volume tumoral.

Nos résultats montrent que :

- l'usage du PSA doit être optimisé avec le calcul de la densité de PSA plus prédictif de la présence d'un cancer
- que l'IRM prostatique permet de détecter et de stratifier le risque de détecter un cancer de prostate dit significatif
- que l'IRM couplée aux biopsies prostatiques ciblées permet d'identifier plus de cancers de prostate significatifs que les biopsies dites systématiques.
- que l'IRM donnait des informations sur l'agressivité du cancer de prostate définie par les marqueurs histologiques et moléculaires
- que cette information était plus juste que celle obtenue par la stratégie diagnostique actuelle du dosage de PSA et des biopsies prostatiques qui sous estiment l'agressivité tumorale
- qu'il existait cependant des formes de cancer dont l'agressivité ne pouvait être déterminée ni par l'imagerie, ni par l'analyse histologique standard mais que par une analyse moléculaire.

Perspectives :

- Evaluer la pertinence de l'analyse moléculaire sur les prélèvements ciblés par l'imagerie de fusion échographique-IRM dans une étude multicentrique (lettre d'intention de PHRC nationale déposée sur l'intérêt de cette approche dans la surveillance active)
- Evaluer l'intérêt des nouvelles séquences d'imagerie, en particulier approfondir l'imagerie de diffusion grâce aux nouvelles séquences IVIM et les tenseurs de diffusion (projet en cours au laboratoire d'imagerie Bio-Médicale UPMC-INSERM-CNRS).
- Evaluer l'intérêt de la spectroscopie à haut champ (11.7T) dans cette indication.

Notre objectif sera de construire et de valider un modèle prédictif qui associera l'ensemble des paramètres : facteurs de risque (âge, environnement, génétique), marqueurs biologiques, histologiques et moléculaires et l'imagerie afin :

- d'améliorer la capacité d'identification des formes potentiellement agressives du cancer de prostate pour lesquelles un diagnostic précoce est souhaité
- diminuer le diagnostic des formes indolentes de cancer de prostate avec les risques de sur-traitement qui lui sont liés.
- d'adapter la prise en charge après confirmation du diagnostic, et ne proposer un traitement qu'aux formes potentiellement agressives et une abstention de surveillance clinique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Villers A, Rebillard X, Soulie M, Davin JL, Coloby P, Moreau JL, et al. [Prostate cancer screening]. *Progres en urologie : journal de l'Association française d'urologie et de la Société française d'urologie*. 2003;13(2):209-14.
2. Bracarda S, de Cobelli O, Greco C, Prayer-Galetti T, Valdagni R, Gatta G, et al. Cancer of the prostate. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2005;56(3):379-96.
3. Bauvin E, Soulie M, Menegoz F, Mace-Lesec'h J, Buemi A, Velten M, et al. Medical and non-medical determinants of prostate cancer management: a population-based study. *European journal of cancer*. 2003;39(16):2364-71.
4. Tomasetti C, Vogelstein B. Cancer risk: role of environment-response. *Science*. 2015;347(6223):729-31.
5. Brawley OW, Knopf K, Merrill R. The epidemiology of prostate cancer part I: descriptive epidemiology. *Seminars in urologic oncology*. 1998;16(4):187-92.
6. Xu J, Lange EM, Lu L, Zheng SL, Wang Z, Thibodeau SN, et al. HOXB13 is a susceptibility gene for prostate cancer: results from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics (ICPCG). *Human genetics*. 2013;132(1):5-14.
7. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet*. 1994;343(8899):692-5.
8. Breast Cancer Linkage C. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(15):1310-6.
9. Azzouzi AR, Stoppa-Lyonnet D, Roupert M, Larre S, Mangin P, Cussenot O. BRCA2 mutation screening is clinically relevant in breast and early prostate cancer families. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2007;14(5):445-6.
10. Eeles R, Goh C, Castro E, Bancroft E, Guy M, Al Olama AA, et al. The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. *Nature reviews Urology*. 2014;11(1):18-31.
11. Eisinger F, Cancel-Tassin G, Azzouzi AR, Gravis G, Rossi D, Cussenot O. [Pharmaco and diet based prostate cancer prevention]. *Bulletin du cancer*. 2013;100(5):497-507.
12. Cancel-Tassin G, Cussenot O. Genetic susceptibility to prostate cancer. *BJU international*. 2005;96(9):1380-5.
13. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *British journal of cancer*. 1991;63(6):963-6.
14. Witte JS. Prostate cancer genomics: towards a new understanding. *Nature reviews Genetics*. 2009;10(2):77-82.
15. Cussenot O, Azzouzi AR, Bantsimba-Malanda G, Gaffory C, Mangin P, Cormier L, et al. Effect of genetic variability within 8q24 on aggressiveness patterns at diagnosis and familial status of prostate cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(17):5635-9.
16. Ross RW, Oh WK, Xie W, Pomerantz M, Nakabayashi M, Sartor O, et al. Inherited variation in the androgen pathway is associated with the efficacy of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(6):842-7.
17. Vogelstein B, Kinzler KW. The Path to Cancer --Three Strikes and You're Out. *The New England journal of medicine*. 2015;373(20):1895-8.

18. Gronberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet*. 2003;361(9360):859-64.
19. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *The New England journal of medicine*. 2003;348(17):1625-38.
20. Carter BD, Abnet CC, Feskanich D, Freedman ND, Hartge P, Lewis CE, et al. Smoking and mortality--beyond established causes. *The New England journal of medicine*. 2015;372(7):631-40.
21. Cancer Genome Atlas Research Network. Electronic address scmo, Cancer Genome Atlas Research N. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell*. 2015;163(4):1011-25.
22. Cooper CS, Eeles R, Wedge DC, Van Loo P, Gundem G, Alexandrov LB, et al. Analysis of the genetic phylogeny of multifocal prostate cancer identifies multiple independent clonal expansions in neoplastic and morphologically normal prostate tissue. *Nature genetics*. 2015;47(4):367-72.
23. Taylor BS, Schultz N, Hieronymus H, Gopalan A, Xiao Y, Carver BS, et al. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer cell*. 2010;18(1):11-22.
24. Barbieri CE, Baca SC, Lawrence MS, Demichelis F, Blattner M, Theurillat JP, et al. Exome sequencing identifies recurrent SPOP, FOXA1 and MED12 mutations in prostate cancer. *Nature genetics*. 2012;44(6):685-9.
25. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*. 2005;310(5748):644-8.
26. Beuzeboc P, Soulie M, Richaud P, Salomon L, Staerman F, Peyromaure M, et al. [Fusion genes and prostate cancer. From discovery to prognosis and therapeutic perspectives]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 2009;19(11):819-24.
27. Tomlins SA, Laxman B, Dhanasekaran SM, Helgeson BE, Cao X, Morris DS, et al. Distinct classes of chromosomal rearrangements create oncogenic ETS gene fusions in prostate cancer. *Nature*. 2007;448(7153):595-9.
28. Bos JL. ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer research*. 1989;49(17):4682-9.
29. Mulholland DJ, Kobayashi N, Ruscetti M, Zhi A, Tran LM, Huang J, et al. Pten loss and RAS/MAPK activation cooperate to promote EMT and metastasis initiated from prostate cancer stem/progenitor cells. *Cancer research*. 2012;72(7):1878-89.
30. McNeal JE, Bostwick DG. Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate. *Human pathology*. 1986;17(1):64-71.
31. Bostwick DG, Qian J, Schlesinger C. Contemporary pathology of prostate cancer. *The Urologic clinics of North America*. 2003;30(2):181-207.
32. Byar DP, Mostofi FK. Carcinoma of the prostate: prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies. Examined by the step-section technique. *Cancer*. 1972;30(1):5-13.
33. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA*. 1994;271(5):368-74.
34. Sinnott JA, Rider JR, Carlsson J, Gerke T, Tyekucheva S, Penney KL, et al. Molecular differences in transition zone and peripheral zone prostate tumors. *Carcinogenesis*. 2015;36(6):632-8.
35. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, Amin MB, Cohen M, Crawford D, et al. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2000;124(7):995-1000.
36. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL. Update on the Gleason grading system for prostate cancer: results of an international consensus conference of urologic pathologists. *Advances in anatomic pathology*. 2006;13(1):57-9.

37. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40(2):244-52.
38. Andriole GL, Levin DL, Crawford ED, Gelmann EP, Pinsky PF, Chia D, et al. Prostate Cancer Screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: findings from the initial screening round of a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(6):433-8.
39. Baumgart LA, Gerling GJ, Bass EJ. Characterizing the range of simulated prostate abnormalities palpable by digital rectal examination. *Cancer epidemiology*. 2010;34(1):79-84.
40. Hoogendam A, Buntinx F, de Vet HC. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Family practice*. 1999;16(6):621-6.
41. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A simplified purification procedure for human prostate antigen. *Oncology*. 1982;39(1):1-5.
42. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *The New England journal of medicine*. 1987;317(15):909-16.
43. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *The Journal of urology*. 2011;185(5):1650-5.
44. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *The New England journal of medicine*. 2009;360(13):1320-8.
45. Oesterling JE. Age-specific reference ranges for serum PSA. *The New England journal of medicine*. 1996;335(5):345-6.
46. Vilanova JC, Comet J, Barcelo-Vidal C, Barcelo J, Lopez-Bonet E, Maroto A, et al. Peripheral zone prostate cancer in patients with elevated PSA levels and low free-to-total PSA ratio: detection with MR imaging and MR spectroscopy. *Radiology*. 2009;253(1):135-43.
47. Lemaitre L, Villers A, Mouton D, Puech P. [Transrectal ultrasound and biopsy of the prostate]. *Journal de radiologie*. 2006;87(2 Pt 2):201-9.
48. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *The Journal of urology*. 1989;142(1):71-4; discussion 4-5.
49. Fleshner NE, O'Sullivan M, Premdas C, Fair WR. Clinical significance of small (less than 0.2 cm³) hypoechoic lesions in men with normal digital rectal examinations and prostate-specific antigen levels less than 10 ng/mL. *Urology*. 1999;53(2):356-8.
50. Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, Lieber MM. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *The Journal of urology*. 2001;166(1):86-91; discussion -2.
51. Terris MK. Sensitivity and specificity of sextant biopsies in the detection of prostate cancer: preliminary report. *Urology*. 1999;54(3):486-9.
52. Villers A, Lemaitre L, Haffner J, Puech P. Current status of MRI for the diagnosis, staging and prognosis of prostate cancer: implications for focal therapy and active surveillance. *Current opinion in urology*. 2009;19(3):274-82.
53. Norberg M, Egevad L, Holmberg L, Sparen P, Norlen BJ, Busch C. The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. *Urology*. 1997;50(4):562-6.

54. Grossklaus DJ, Coffey CS, Shappell SB, Jack GS, Cookson MS. Prediction of tumour volume and pathological stage in radical prostatectomy specimens is not improved by taking more prostate needle-biopsy cores. *BJU international*. 2001;88(7):722-6.
55. Mayes JM, Mouraviev V, Sun L, Tsivian M, Madden JF, Polascik TJ. Can the conventional sextant prostate biopsy accurately predict unilateral prostate cancer in low-risk, localized, prostate cancer? *Urologic oncology*. 2011;29(2):166-70.
56. Ochiai A, Troncoso P, Babaian RJ. Comparison of cancers detected at only a sextant or alternative location. *BJU international*. 2008;101(7):837-40.
57. Matlaga BR, Eskew LA, McCullough DL. Prostate biopsy: indications and technique. *The Journal of urology*. 2003;169(1):12-9.
58. Aubert J. [Complications of prostatic biopsies. Analysis of a series of 4,764 biopsies]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 1992;2(3):484-7.
59. Rodriguez LV, Terris MK. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature. *The Journal of urology*. 1998;160(6 Pt 1):2115-20.
60. Ravery V, Schmid HP, Toubanc M, Boccon-Gibod L. Is the percentage of cancer in biopsy cores predictive of extracapsular disease in T1-T2 prostate carcinoma? *Cancer*. 1996;78(5):1079-84.
61. Park PC, Mai KT, Roustan Delatour NL, Morash C, Cagiannos I. Predictive value of prostatic adenocarcinoma after a negative prostate biopsy. *BJU international*. 2006;98(5):986-8.
62. Zackrisson B, Aus G, Bergdahl S, Lilja H, Lodding P, Pihl CG, et al. The risk of finding focal cancer (less than 3 mm) remains high on re-biopsy of patients with persistently increased prostate specific antigen but the clinical significance is questionable. *The Journal of urology*. 2004;171(4):1500-3.
63. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *The New England journal of medicine*. 2009;360(13):1310-9.
64. O'Dowd GJ, Veltri RW, Orozco R, Miller MC, Oesterling JE. Update on the appropriate staging evaluation for newly diagnosed prostate cancer. *The Journal of urology*. 1997;158(3 Pt 1):687-98.
65. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *The Urologic clinics of North America*. 2001;28(3):555-65.
66. Freedland SJ, Grubb KA, Yiu SK, Humphreys EB, Nielsen ME, Mangold LA, et al. Obesity and risk of biochemical progression following radical prostatectomy at a tertiary care referral center. *The Journal of urology*. 2005;174(3):919-22.
67. D'Amico AV, Hui-Chen M, Renshaw AA, Sussman B, Roehl KA, Catalona WJ. Identifying men diagnosed with clinically localized prostate cancer who are at high risk for death from prostate cancer. *The Journal of urology*. 2006;176(6 Pt 2):S11-5.
68. Teloken C, Da Ros CT, Caraver F, Weber FA, Cavalheiro AP, Graziottin TM. Low serum testosterone levels are associated with positive surgical margins in radical retropubic prostatectomy: hypogonadism represents bad prognosis in prostate cancer. *The Journal of urology*. 2005;174(6):2178-80.
69. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Schnall M, Tomaszewski JE, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *The Journal of urology*. 1995;154(1):131-8.
70. Mouraviev V, Mayes JM, Sun L, Madden JF, Moul JW, Polascik TJ. Prostate cancer laterality as a rationale of focal ablative therapy for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Cancer*. 2007;110(4):906-10.

71. Renshaw AA, Richie JP, Loughlin KR, Jiroutek M, Chung A, D'Amico AV. The greatest dimension of prostate carcinoma is a simple, inexpensive predictor of prostate specific antigen failure in radical prostatectomy specimens. *Cancer*. 1998;83(4):748-52.
72. Nelson CP, Rubin MA, Strawderman M, Montie JE, Sanda MG. Preoperative parameters for predicting early prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *Urology*. 2002;59(5):740-5; discussion 5-6.
73. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Nolley R. Prognostic factors for multifocal prostate cancer in radical prostatectomy specimens: lack of significance of secondary cancers. *The Journal of urology*. 2003;170(2 Pt 1):459-63.
74. Blute ML, Bergstralh EJ, Iocca A, Scherer B, Zincke H. Use of Gleason score, prostate specific antigen, seminal vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy. *The Journal of urology*. 2001;165(1):119-25.
75. Chen ME, Johnston DA, Tang K, Babaian RJ, Troncso P. Detailed mapping of prostate carcinoma foci: biopsy strategy implications. *Cancer*. 2000;89(8):1800-9.
76. Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *The Journal of urology*. 1993;150(1):110-4.
77. Yu JB, Makarov DV, Sharma R, Peschel RE, Partin AW, Gross CP. Validation of the partin nomogram for prostate cancer in a national sample. *The Journal of urology*. 2010;183(1):105-11.
78. Polascik TJ, Mayes JM, Schroek FR, Sun L, Madden JF, Moul JW, et al. Patient selection for hemiablativ focal therapy of prostate cancer: variables predictive of tumor unilaterality based upon radical prostatectomy. *Cancer*. 2009;115(10):2104-10.
79. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(10):766-71.
80. Cooperberg MR, Freedland SJ, Pasta DJ, Elkin EP, Presti JC, Jr., Amling CL, et al. Multiinstitutional validation of the UCSF cancer of the prostate risk assessment for prediction of recurrence after radical prostatectomy. *Cancer*. 2006;107(10):2384-91.
81. Kirkham AP, Emberton M, Allen C. How good is MRI at detecting and characterising cancer within the prostate? *European urology*. 2006;50(6):1163-74; discussion 75.
82. Cornud F, Beuvon F, Thevenin F, Chauveinc L, Vieillefond A, Descizeaux A, et al. [Quantitative dynamic MRI and localisation of non-palpable prostate cancer]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 2009;19(6):401-13.
83. Villers A, Puech P, Mouton D, Leroy X, Ballereau C, Lemaitre L. Dynamic contrast enhanced, pelvic phased array magnetic resonance imaging of localized prostate cancer for predicting tumor volume: correlation with radical prostatectomy findings. *The Journal of urology*. 2006;176(6 Pt 1):2432-7.
84. Girouin N, Mege-Lechevallier F, Tonina Senes A, Bissery A, Rabilloud M, Marechal JM, et al. Prostate dynamic contrast-enhanced MRI with simple visual diagnostic criteria: is it reasonable? *European radiology*. 2007;17(6):1498-509.
85. Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, de la Rosette JJ, Oosterhof GO, Thornbury JR, et al. Dynamic TurboFLASH subtraction technique for contrast-enhanced MR imaging of the prostate: correlation with histopathologic results. *Radiology*. 1997;203(3):645-52.
86. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR American journal of roentgenology*. 2007;188(6):1622-35.
87. Hambrock T, Somford DM, Huisman HJ, van Oort IM, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA, et al. Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. *Radiology*. 2011;259(2):453-61.

88. Vargas HA, Akin O, Afaq A, Goldman D, Zheng J, Moskowitz CS, et al. Magnetic resonance imaging for predicting prostate biopsy findings in patients considered for active surveillance of clinically low risk prostate cancer. *The Journal of urology*. 2012;188(5):1732-8.
89. Itatani R, Namimoto T, Kajihara H, Katahira K, Kitani K, Hamada Y, et al. Triage of low-risk prostate cancer patients with PSA levels 10 ng/ml or less: comparison of apparent diffusion coefficient value and transrectal ultrasound-guided target biopsy. *AJR American journal of roentgenology*. 2014;202(5):1051-7.
90. Somford DM, Hambroek T, Hulsbergen-van de Kaa CA, Futterer JJ, van Oort IM, van Basten JP, et al. Initial experience with identifying high-grade prostate cancer using diffusion-weighted MR imaging (DWI) in patients with a Gleason score $\leq 3 + 3 = 6$ upon schematic TRUS-guided biopsy: a radical prostatectomy correlated series. *Investigative radiology*. 2012;47(3):153-8.
91. Bittencourt LK, Barentsz JO, de Miranda LC, Gasparetto EL. Prostate MRI: diffusion-weighted imaging at 1.5T correlates better with prostatectomy Gleason Grades than TRUS-guided biopsies in peripheral zone tumours. *European radiology*. 2012;22(2):468-75.
92. Turkbey B, Shah VP, Pang Y, Bernardo M, Xu S, Kruecker J, et al. Is apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T MR images? *Radiology*. 2011;258(2):488-95.
93. Mazaheri Y, Hricak H, Fine SW, Akin O, Shukla-Dave A, Ishill NM, et al. Prostate tumor volume measurement with combined T2-weighted imaging and diffusion-weighted MR: correlation with pathologic tumor volume. *Radiology*. 2009;252(2):449-57.
94. deSouza NM, Riches SF, Vanas NJ, Morgan VA, Ashley SA, Fisher C, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: a potential non-invasive marker of tumour aggressiveness in localized prostate cancer. *Clinical radiology*. 2008;63(7):774-82.
95. Kim CK, Park BK, Han JJ, Kang TW, Lee HM. Diffusion-weighted imaging of the prostate at 3 T for differentiation of malignant and benign tissue in transition and peripheral zones: preliminary results. *Journal of computer assisted tomography*. 2007;31(3):449-54.
96. Gibbs P, Liney GP, Pickles MD, Zelhof B, Rodrigues G, Turnbull LW. Correlation of ADC and T2 measurements with cell density in prostate cancer at 3.0 Tesla. *Investigative radiology*. 2009;44(9):572-6.
97. Tamada T, Sone T, Jo Y, Toshimitsu S, Yamashita T, Yamamoto A, et al. Apparent diffusion coefficient values in peripheral and transition zones of the prostate: comparison between normal and malignant prostatic tissues and correlation with histologic grade. *J Magn Reson Imaging*. 2008;28(3):720-6.
98. Issa B. In vivo measurement of the apparent diffusion coefficient in normal and malignant prostatic tissues using echo-planar imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2002;16(2):196-200.
99. Chan I, Wells W, 3rd, Mulkern RV, Haker S, Zhang J, Zou KH, et al. Detection of prostate cancer by integration of line-scan diffusion, T2-mapping and T2-weighted magnetic resonance imaging; a multichannel statistical classifier. *Medical physics*. 2003;30(9):2390-8.
100. Hosseinzadeh K, Schwarz SD. Endorectal diffusion-weighted imaging in prostate cancer to differentiate malignant and benign peripheral zone tissue. *J Magn Reson Imaging*. 2004;20(4):654-61.
101. Tanimoto A, Nakashima J, Kohno H, Shinmoto H, Kuribayashi S. Prostate cancer screening: the clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2007;25(1):146-52.
102. Sato C, Naganawa S, Nakamura T, Kumada H, Miura S, Takizawa O, et al. Differentiation of noncancerous tissue and cancer lesions by apparent diffusion coefficient values in transition and peripheral zones of the prostate. *J Magn Reson Imaging*. 2005;21(3):258-62.

103. Thormer G, Otto J, Reiss-Zimmermann M, Seiwerts M, Moche M, Garnov N, et al. Diagnostic value of ADC in patients with prostate cancer: influence of the choice of b values. *European radiology*. 2012;22(8):1820-8.
104. Litjens GJ, Hambrock T, Hulsbergen-van de Kaa C, Barentsz JO, Huisman HJ. Interpatient variation in normal peripheral zone apparent diffusion coefficient: effect on the prediction of prostate cancer aggressiveness. *Radiology*. 2012;265(1):260-6.
105. Turkbey B, Pinto PA, Mani H, Bernardo M, Pang Y, McKinney YL, et al. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection--histopathologic correlation. *Radiology*. 2010;255(1):89-99.
106. Kim JY, Kim SH, Kim YH, Lee HJ, Kim MJ, Choi MS. Low-risk prostate cancer: the accuracy of multiparametric MR imaging for detection. *Radiology*. 2014;271(2):435-44.
107. Futterer JJ, Briganti A, De Visschere P, Emberton M, Giannarini G, Kirkham A, et al. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *European urology*. 2015;68(6):1045-53.
108. Le JD, Tan N, Shkolyar E, Lu DY, Kwan L, Marks LS, et al. Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. *European urology*. 2015;67(3):569-76.
109. Moore CM, Robertson NL, Arsanious N, Middleton T, Villers A, Klotz L, et al. Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review. *European urology*. 2013;63(1):125-40.
110. Turkbey B, Mani H, Aras O, Rastinehad AR, Shah V, Bernardo M, et al. Correlation of magnetic resonance imaging tumor volume with histopathology. *The Journal of urology*. 2012;188(4):1157-63.
111. Cornud F, Khoury G, Bouazza N, Beuvon F, Peyromaure M, Flam T, et al. Tumor target volume for focal therapy of prostate cancer-does multiparametric magnetic resonance imaging allow for a reliable estimation? *The Journal of urology*. 2014;191(5):1272-9.
112. Mazzucchelli R, Scarpelli M, Cheng L, Lopez-Beltran A, Galosi AB, Kirkali Z, et al. Pathology of prostate cancer and focal therapy ('male lumpectomy'). *Anticancer research*. 2009;29(12):5155-61.
113. Pondman KM, Futterer JJ, ten Haken B, Schultze Kool LJ, Witjes JA, Hambrock T, et al. MR-guided biopsy of the prostate: an overview of techniques and a systematic review. *European urology*. 2008;54(3):517-27.
114. Mian BM, Naya Y, Okihara K, Vakar-Lopez F, Troncoso P, Babaian RJ. Predictors of cancer in repeat extended multisite prostate biopsy in men with previous negative extended multisite biopsy. *Urology*. 2002;60(5):836-40.
115. Villers A, Mouton D, Rebillard X, Chautard D, Ruffion A, Staerman F, et al. [Biopsy technique and biopsy schemes for a first series of prostatic biopsies]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 2004;14(2):144-53.
116. Boccon-Gibod LM, de Longchamps NB, Toubanc M, Boccon-Gibod LA, Ravery V. Prostate saturation biopsy in the reevaluation of microfocal prostate cancer. *The Journal of urology*. 2006;176(3):961-3; discussion 3-4.
117. Louie-Johnsun M, Neill M, Treurnicht K, Jarmulowicz M, Eden C. Final outcomes of patients with low-risk prostate cancer suitable for active surveillance but treated surgically. *BJU international*. 2009;104(10):1501-4.
118. Washington SL, Bonham M, Whitson JM, Cowan JE, Carroll PR. Transrectal ultrasonography-guided biopsy does not reliably identify dominant cancer location in men with low-risk prostate cancer. *BJU international*. 2012;110(1):50-5.
119. Haas GP, Delongchamps NB, Jones RF, Chandan V, Serio AM, Vickers AJ, et al. Needle biopsies on autopsy prostates: sensitivity of cancer detection based on true prevalence. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(19):1484-9.

120. Carignan A, Roussy JF, Lapointe V, Valiquette L, Sabbagh R, Pepin J. Increasing risk of infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: time to reassess antimicrobial prophylaxis? *European urology*. 2009;62(3):453-9.
121. Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, Bangma CH, Schroder FH, Roobol MJ. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *European urology*. 2011;61(6):1110-4.
122. Puech P, Potiron E, Lemaitre L, Leroy X, Haber GP, Crouzet S, et al. Dynamic contrast-enhanced-magnetic resonance imaging evaluation of intraprostatic prostate cancer: correlation with radical prostatectomy specimens. *Urology*. 2009;74(5):1094-9.
123. Fradet V, Kurhanewicz J, Cowan JE, Karl A, Coakley FV, Shinohara K, et al. Prostate cancer managed with active surveillance: role of anatomic MR imaging and MR spectroscopic imaging. *Radiology*. 2010;256(1):176-83.
124. Portalez D, Mozer P, Cornud F, Renard-Penna R, Misrai V, Thoulouzan M, et al. Validation of the European Society of Urogenital Radiology scoring system for prostate cancer diagnosis on multiparametric magnetic resonance imaging in a cohort of repeat biopsy patients. *European urology*. 2012;62(6):986-96.
125. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, Stamatakis L, Vourganti S, Nix J, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. *European urology*. 2013;64(5):713-9.
126. Puech P, Rouviere O, Renard-Penna R, Villers A, Devos P, Colombel M, et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy--prospective multicenter study. *Radiology*. 2013;268(2):461-9.
127. Renard-Penna R, Mozer P, Cornud F, Barry-Delongchamps N, Bruguier E, Portalez D, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System and Likert Scoring System: Multiparametric MR Imaging Validation Study to Screen Patients for Initial Biopsy. *Radiology*. 2015;275(2):458-68.
128. Anastasiadis AG, Lichy MP, Nagele U, Kuczyk MA, Merseburger AS, Hennenlotter J, et al. MRI-guided biopsy of the prostate increases diagnostic performance in men with elevated or increasing PSA levels after previous negative TRUS biopsies. *European urology*. 2006;50(4):738-48; discussion 48-9.
129. Xu S, Kruecker J, Guion P, Glossop N, Neeman Z, Choyke P, et al. Closed-loop control in fused MR-TRUS image-guided prostate biopsy. *Medical image computing and computer-assisted intervention : MICCAI International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. 2007;10(Pt 1):128-35.
130. Tilak G, Tuncali K, Song SE, Tokuda J, Olubiyi O, Fennessy F, et al. 3T MR-guided in-bore transperineal prostate biopsy: A comparison of robotic and manual needle-guidance templates. *J Magn Reson Imaging*. 2015;42(1):63-71.
131. Baumann M, Mozer P, Daanen V, Troccaz J. Prostate biopsy tracking with deformation estimation. *Medical image analysis*. 2012;16(3):562-76.
132. Seltzer SE, Getty DJ, Tempny CM, Pickett RM, Schnall MD, McNeil BJ, et al. Staging prostate cancer with MR imaging: a combined radiologist-computer system. *Radiology*. 1997;202(1):219-26.
133. Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, de la Rosette JJ, Oosterhof GO, Thornbury JR, et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR American journal of roentgenology*. 1996;166(4):845-52.
134. Bloch BN, Genega EM, Costa DN, Pedrosa I, Smith MP, Kressel HY, et al. Prediction of prostate cancer extracapsular extension with high spatial resolution dynamic contrast-enhanced 3-T MRI. *European radiology*. 2012;22(10):2201-10.
135. McClure TD, Margolis DJ, Reiter RE, Sayre JW, Thomas MA, Nagarajan R, et al. Use of MR imaging to determine preservation of the neurovascular bundles at robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. *Radiology*. 2012;262(3):874-83.

136. Boonsirikamchai P, Choi S, Frank SJ, Ma J, Elsayes KM, Kaur H, et al. MR imaging of prostate cancer in radiation oncology: what radiologists need to know. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2013;33(3):741-61.
137. Muller BG, Futterer JJ, Gupta RT, Katz A, Kirkham A, Kurhanewicz J, et al. The role of magnetic resonance imaging (MRI) in focal therapy for prostate cancer: recommendations from a consensus panel. *BJU international.* 2014;113(2):218-27.
138. Turkbey B, Mani H, Aras O, Ho J, Hoang A, Rastinehad AR, et al. Prostate cancer: can multiparametric MR imaging help identify patients who are candidates for active surveillance? *Radiology.* 2013;268(1):144-52.
139. Da Rosa MR, Milot L, Sugar L, Vesprini D, Chung H, Loblaw A, et al. A prospective comparison of MRI-US fused targeted biopsy versus systematic ultrasound-guided biopsy for detecting clinically significant prostate cancer in patients on active surveillance. *J Magn Reson Imaging.* 2015;41(1):220-5.
140. Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, Musio D, Forte V, Gentile V, et al. Prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: the role of 3-T diffusion imaging in multi-parametric magnetic resonance imaging. *European radiology.* 2013;23(6):1745-52.
141. Morgan VA, Riches SF, Giles S, Dearnaley D, deSouza NM. Diffusion-weighted MRI for locally recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy. *AJR American journal of roentgenology.* 2012;198(3):596-602.
142. Rouviere O, Girouin N, Glas L, Ben Cheikh A, Gelet A, Mege-Lechevallier F, et al. Prostate cancer transrectal HIFU ablation: detection of local recurrences using T2-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI. *European radiology.* 2010;20(1):48-55.
143. Kim CK, Park BK, Lee HM, Kim SS, Kim E. MRI techniques for prediction of local tumor progression after high-intensity focused ultrasonic ablation of prostate cancer. *AJR American journal of roentgenology.* 2008;190(5):1180-6.
144. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *European radiology.* 2012;22(4):746-57.
145. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, et al. Scoring systems used for the interpretation and reporting of multiparametric MRI for prostate cancer detection, localization, and characterization: could standardization lead to improved utilization of imaging within the diagnostic pathway? *J Magn Reson Imaging.* 2013;37(1):48-58.
146. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *European urology.* 2016;69(1):16-40.
147. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *The Journal of urology.* 1992;147(3 Pt 2):815-6.
148. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Mulley AG. Early detection of prostate cancer. Part I: Prior probability and effectiveness of tests. *The American College of Physicians. Annals of internal medicine.* 1997;126(5):394-406.
149. Wang W, Wang M, Wang L, Adams TS, Tian Y, Xu J. Diagnostic ability of %p2PSA and prostate health index for aggressive prostate cancer: a meta-analysis. *Scientific reports.* 2014;4:5012.
150. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, Bahnson RR, Barocas DA, Catalona WJ, et al. Prostate cancer early detection, version 1.2014. Featured updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN.* 2014;12(9):1211-9; quiz 9.
151. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA, et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer research.* 1999;59(23):5975-9.

152. Crawford ED, Rove KO, Trabulsi EJ, Qian J, Drewnowska KP, Kaminetsky JC, et al. Diagnostic performance of PCA3 to detect prostate cancer in men with increased prostate specific antigen: a prospective study of 1,962 cases. *The Journal of urology*. 2012;188(5):1726-31.
153. Auprich M, Augustin H, Budaus L, Kluth L, Mannweiler S, Shariat SF, et al. A comparative performance analysis of total prostate-specific antigen, percentage free prostate-specific antigen, prostate-specific antigen velocity and urinary prostate cancer gene 3 in the first, second and third repeat prostate biopsy. *BJU international*. 2012;109(11):1627-35.
154. Cornu JN, Cancel-Tassin G, Egrot C, Gaffory C, Haab F, Cussenot O. Urine TMPRSS2:ERG fusion transcript integrated with PCA3 score, genotyping, and biological features are correlated to the results of prostatic biopsies in men at risk of prostate cancer. *The Prostate*. 2013;73(3):242-9.
155. Hessels D, Smit FP, Verhaegh GW, Witjes JA, Cornel EB, Schalken JA. Detection of TMPRSS2-ERG fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2007;13(17):5103-8.
156. Leyten GH, Hessels D, Smit FP, Jannink SA, de Jong H, Melchers WJ, et al. Identification of a Candidate Gene Panel for the Early Diagnosis of Prostate Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2015;21(13):3061-70.
157. Cuzick J, Swanson GP, Fisher G, Brothman AR, Berney DM, Reid JE, et al. Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: a retrospective study. *The Lancet Oncology*. 2011;12(3):245-55.
158. Cooperberg MR, Simko JP, Cowan JE, Reid JE, Djalilvand A, Bhatnagar S, et al. Validation of a cell-cycle progression gene panel to improve risk stratification in a contemporary prostatectomy cohort. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(11):1428-34.
159. Freedland SJ, Gerber L, Reid J, Welbourn W, Tikishvili E, Park J, et al. Prognostic utility of cell cycle progression score in men with prostate cancer after primary external beam radiation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013;86(5):848-53.
160. Klein EA, Cooperberg MR, Magi-Galluzzi C, Simko JP, Falzarano SM, Maddala T, et al. A 17-gene assay to predict prostate cancer aggressiveness in the context of Gleason grade heterogeneity, tumor multifocality, and biopsy undersampling. *European urology*. 2014;66(3):550-60.
161. Cooperberg MR, Davicioni E, Crisan A, Jenkins RB, Ghadessi M, Karnes RJ. Combined value of validated clinical and genomic risk stratification tools for predicting prostate cancer mortality in a high-risk prostatectomy cohort. *European urology*. 2015;67(2):326-33.
162. Nakagawa T, Kollmeyer TM, Morlan BW, Anderson SK, Bergstralh EJ, Davis BJ, et al. A tissue biomarker panel predicting systemic progression after PSA recurrence post-definitive prostate cancer therapy. *PloS one*. 2008;3(5):e2318.
163. Fromont G, Roupret M, Amira N, Sibony M, Vallancien G, Validire P, et al. Tissue microarray analysis of the prognostic value of E-cadherin, Ki67, p53, p27, survivin and MSH2 expression in upper urinary tract transitional cell carcinoma. *European urology*. 2005;48(5):764-70.
164. Revelos K, Petraki C, Gregorakis A, Scorilas A, Papanastasiou P, Tenta R, et al. p27(kip1) and Ki-67 (MIB1) immunohistochemical expression in radical prostatectomy specimens of patients with clinically localized prostate cancer. *In vivo*. 2005;19(5):911-20.
165. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 1983;31(1):13-20.
166. Cattoretti G, Becker MH, Key G, Duchrow M, Schluter C, Galle J, et al. Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB 1 and MIB 3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. *The Journal of pathology*. 1992;168(4):357-63.

Résumé en français

Ce travail de recherche translationnelle a pour objectif de corrélérer les données de l'imagerie anatomique et fonctionnelle, aux facteurs pronostiques cliniques, biologiques, histologiques, moléculaires du cancer de prostate. Nos travaux ont permis de montrer que l'IRM prostatique permettait de détecter et de stratifier le risque de cancer de prostate dit "significatif", que l'IRM couplée aux biopsies prostatiques ciblées permettait d'identifier plus de cancers de prostate significatifs que les biopsies dites "systématiques", que l'IRM donnait des informations sur l'agressivité du cancer de prostate définie in situ par les marqueurs histologiques et moléculaires, que cette information était plus juste que celle obtenue par la stratégie diagnostique actuelle du dosage de PSA et des biopsies prostatiques qui sous estiment l'agressivité tumorale, qu'il existait cependant des formes de cancer dont l'agressivité ne pouvait être déterminée ni par l'imagerie, ni par l'analyse histologique standard mais seule par une analyse moléculaire.

Mots-clefs :

Cancer de Prostate; imagerie fonctionnelle; IRM; cartographie moléculaire; bio-marqueurs; génomique

Titre en anglais: Functional imaging and molecular analysis of localized prostate cancer

Résumé en anglais

This study represents a translational research with the objective to identify prognostic biomarkers in prostate cancer (PCa) by means of a radio-genomics strategy that integrates gene expression, biology, histology, and medical images. Our results show that; multiparametric MR imaging of the prostate provide clinically relevant stratification of the risk of showing prostate cancer ; that MRI/TRUS-fusion imaging protocol with limited targeted biopsies detected more men with clinically significant PCa, that we were able to confirm that functional MRI (diffusion) and morphologic MRI (Tmax) were well correlated with tumor aggressiveness as defined by Gleason score and genomic score , that the ADC values of suspicious areas on prostate MR imaging are strongly correlated with post-surgical Gleason score, that ADC values performed significantly better than TRUS biopsy Gleason scores for the prediction of prostate cancer aggressiveness as defined by prostatectomy Gleason score or by Ki-67 proliferation index.

Key Words:

Prostatic neoplasms, functional imaging, MRI, molecular analysis, bio-markers, genomic.